

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THESE

N° 364

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Edna FEUERBACH

Née le 22 Janvier 1909, à Illhaeusern (Haut-Rhin).

**A PROPOS D'UN CAS
D'ÉRYSIPÈLE DU NOUVEAU-NÉ
AVEC COMPLICATIONS
GANGRÈNEUSES ET SUPPURATIVES**

Président : M. LEREBoullet, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, rue Deparcieux, 29
1941

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Edna FEUERBACH

Née le 22 Janvier 1909, à Illhæusern (Haut-Rhin).

**A PROPOS D'UN CAS
D'ÉRYSIPÈLE DU NOUVEAU-NÉ
AVEC COMPLICATIONS
GANGRÉNEUSES ET SUPPURATIVES**

Président : M. LEREBoullet, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcleux, 29
1941



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40152004_0065

I. — PROFESSEURS

anatomie	ROUVIERE.
physiologie	Léon BINET.
physique médicale	STROHL.
chimie médicale	POLONOVSKI
bactériologie	Robert DEBRE.
parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN
pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
pathologie chirurgicale	MONDOR.
anatomie pathologique	LEROUX.
histologie	CHAMPY.
pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
thérapeutique	AUBERTIN.
hygiène et médecine préventive	TANON.
médecine légale	BALTHAZARD.
histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	ABRAMI.
clinique médicale	FIESSINGER.
	LOEPER.
hygiène et clinique de la première enfance	RATHERY.
clinique des maladies des enfants	LEREBOULLET.
clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	NOBECOURT.
clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	LAIGNEL-LAVASTINE.
clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
	CUNEO.
clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
clinique ophtalmologique	LENORMANT.
clinique urologique	VELTER.
	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
clinique gynécologique	MOCQUOT.
clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre Duval.
clinique propédeutique	M. VILLARET.
clinique de la Tuberculose	TROISIER.
clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte ..	MATHIEU.
clinique de cardiologie	Clovis VINCENT.
clinique de neuro-chirurgie	N...
Assistance Médico-sociale	HAZARD.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.
	LAUBRY.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	GIROUD	Histologie.
BARIETY	Pathologie médicale.	HAGUENAU	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne).	Pathologie médicale.	HALPHEN	Oto - rhino - laryngologie.
BESANÇON (Justin).	Hydrologie.	JOANNON	Hygiène.
BONNET	Bactériologie.	LACOMME	Obstétrique.
BOULANGER	Chimie.	LANTUEJOUL ..	Obstétrique.
BOULIN	Pathologie médicale.	LAVIER	Parasitologie.
BROUET	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
CACHERA	Pathologie médicale.	LENEGRE	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.	Mlle J. LEVY ...	Pharmacologie.
COSTE	Pathologie médicale.	MARCHAL	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger).	Urologie.	MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
DELARUE	Anatomie pathologique.	MOLLARET	Pathologie médicale.
DELAY	Pathologie médicale.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
DEGREZ (H.)	Physique.	PATEL	Pathologie chirurgicale.
DESOILLE	Médecine légale.	PETIT - DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
DIGONNET	Obstétrique.	RENARD	chirurgicale.
DOGNON	Physique.	RICHET	Ophthalmologie.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.	SENEQUE	Physiologie
FUNCK - BRENTANO.	Pathologie chirurgicale.		Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.	SICARD	chirurgicale.
GARCIN	Pathologie médicale.	SOULIE	Pathologie chirurgicale.
Mlle GAUTHIER-VILLARS,	Anatomie pathologique.		Pathologie médicale.
DE GENNES	Pathologie médicale.	SUREAU	dicale.
		TURPIN	Obstétrique.
			Pathologie médicale.
		WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

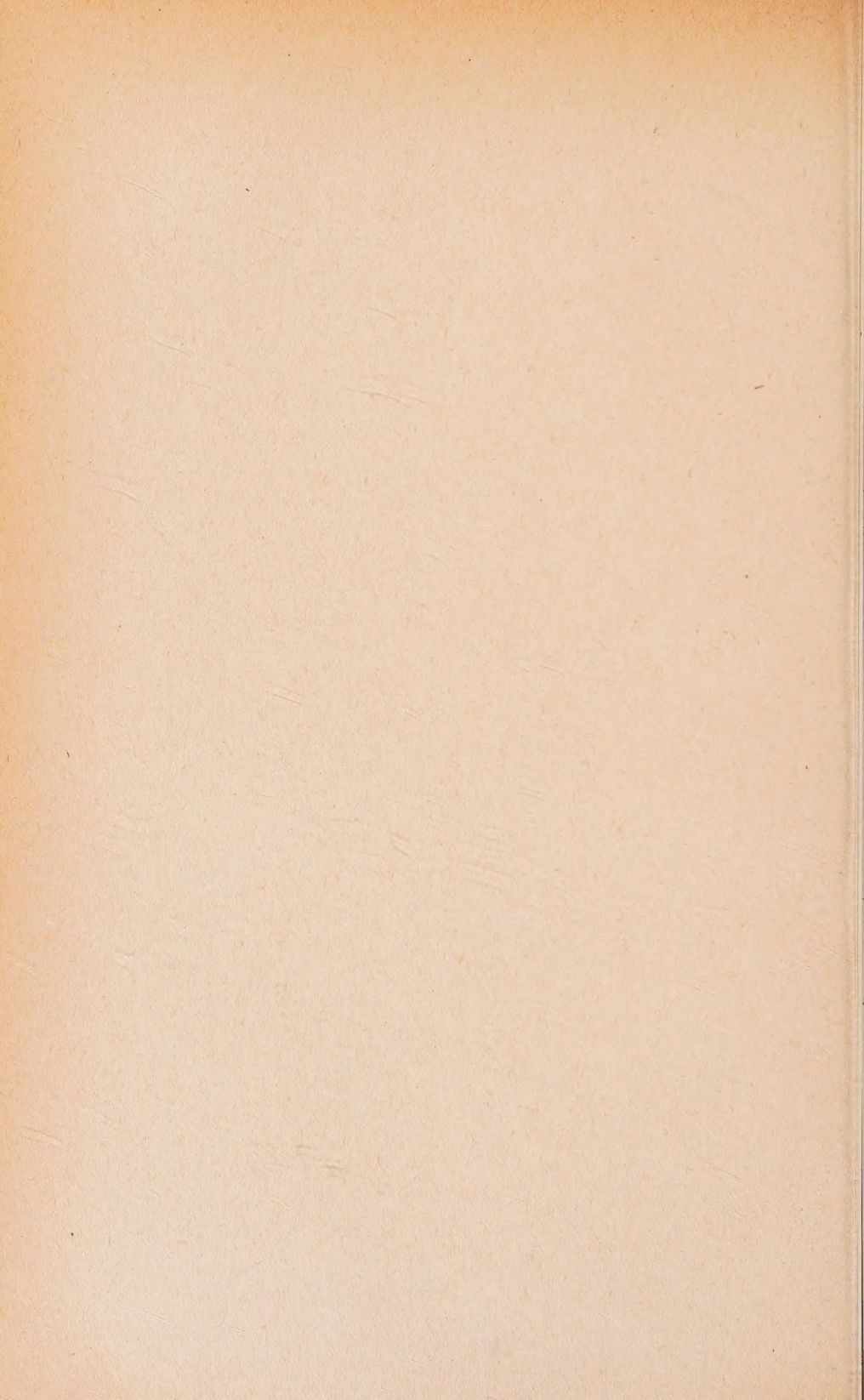
POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	HUGUENIN	Anatomie pathologique.
BUSQUET	Pharmacologie.	LE LORIER	Obstétrique.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
GUENIOT	Obstétrique.	PIEDELIEVRE ..	Médecine légale.
HEITZ-BOYER ..	Pathologie chirurgicale.	VAUDESCAL	Obstétrique.

A TITRE PERMANENT

V. — CHARGES DE COURS

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A MES FRERES ET A MES SŒURS

A MES PARENTS

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEREBoullet

Professeur d'Hygiène et de Clinique de la Première Enfance
Médecin de l'Hospice des Enfants-Assistés
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le grand hon-
neur d'accepter la présidence de
cette thèse.*

*En témoignage de notre vive
reconnaissance.*

A MON MAITRE
MONSIEUR LE DOCTEUR GRENET

Médecin de l'Hôpital Bretonneau
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui a bien voulu nous inspirer le sujet de cette thèse.

En témoignage de notre profonde gratitude pour l'enseignement précieux, qu'il n'a cessé de nous prodiguer dans son service. Nous conserverons de ce Maître incomparable un souvenir de respectueuse reconnaissance.

A MES MAITRES
DES HOPITAUX DE STRASBOURG

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR BENARD.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BAUDOUIN.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER.

MONSIEUR LE DOCTEUR GRENET.

MONSIEUR LE DOCTEUR JANET.

MONSIEUR LE PROFESSEUR GREGOIRE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR TROISIER.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR COUVELAIRE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN.

MONSIEUR LE DOCTEUR SEZARY.

A MON MAITRE
MONSIEUR LE DOCTEUR JANET
Médecin de l'Hôpital Hérault

*Dont l'enseignement nous fut
si profitable.*

A MON MAITRE
MONSIEUR LE DOCTEUR GENDRON

*Qui nous reçut toujours avec
tant de bienveillance. Il a su
joindre pour nous à l'autorité
d'un chef, la douceur et la bonté
d'un véritable ami.*

*Nous lui garderons un souve-
nir de profonde affection, qui ne
s'effacera jamais.*

AU DOCTEUR GONZALEZ

*En remerciement de ses pré-
cieux conseils.*



PREMIERE PARTIE

CHAPITRE I

REFLEXIONS GENERALES

PRESENTATION D'UNE NOUVELLE OBSERVATION

D'ERYSIPELE DU NOUVEAU-NE

Nous désirons commencer notre exposé par quelques réflexions d'ordre général.

Le point de départ de ce travail a été une intéressante observation recueillie au service de notre Maître M. H. GRENET, qui a bien voulu nous autoriser à l'utiliser pour cette thèse. A l'occasion de cette observation, nous avons fait des recherches bibliographiques dans la mesure où les circonstances actuelles pouvaient nous le permettre.

La première thèse soutenue en France sur l'Erysipèle du Nouveau-Né paraît bien être celle de notre compatriote alsacien SCHWEBEL en 1835, au service du Professeur STOLTZ à Strasbourg. Depuis lors, non moins de cinquante thèses ont abordé ce sujet, dont une trentaine à Paris et les autres en Province, en particulier à Bor-

deaux et à Lyon. Aux recherches classiques de TROUSSEAU, FEHLEISEN, GOSSELIN, se sont ajoutées jusqu'à nos jours, d'innombrables publications françaises et étrangères. Nous avons porté une attention particulière aux travaux les plus récents, mais sans négliger les très belles descriptions fondamentales des Anciens Auteurs. Nous ne pouvons pas entreprendre la synthèse de toutes ces lectures : notre but est surtout d'exposer les réflexions qu'elles nous ont suggérées; réflexions qui viendront compléter l'observation de notre petit malade.

Pour expliquer nos directives, nous allons d'abord considérer la situation actuelle du praticien en présence d'un petit érysipélateux de moins de trois mois : ou bien nous voyons l'enfant en pleine période d'accidents, ou bien le petit — comme dans notre observation — ne nous est présenté qu'à la période des complications et nous n'avons pas la notion de l'érysipèle initial.

Dans la première de ces circonstances, notre diagnostic sera en général établi sans difficulté et grâce aux thérapeutiques modernes, énergiques et efficaces, nous allons enrayer le mal. Quelquefois, cependant, la guérison tardera à venir et ne sera pas complète d'emblée : d'une façon ou d'une autre, nous allons voir surgir des formes nouvelles d'érysipèle, plus ou moins dégradées, inconnues des anciens auteurs. Dans d'autres occasions, nous aurons d'emblée sous les yeux ces formes nouvelles auxquelles ne convient pas le pronostic de haute gravité habituellement porté, dès que nous sommes en présence d'un nouveau-né érysipélateux. Nous allons essayer d'établir les bases actuelles du pronostic.

Dans le deuxième cas, c'est-à-dire en l'absence de la notion de l'érysipèle, nous pouvons commettre les pires erreurs de diagnostic : syphilis, eczéma, sont le plus souvent incriminés dans ce cas et la thérapeuti-

que reste inefficace. Les observations de ce genre sont loin d'être une rareté. Celle de FOURNIER paraît la plus notable, ou tout au moins la plus connue car elle est reproduite dans la plupart des thèses françaises sur notre sujet. Signalons en passant que ni la syphilis, ni l'eczéma ne sont une contre-indication de l'érysipèle et qu'il faut toujours se méfier des associations malades.

Ce sont ces trois questions de diagnostic, pronostic, traitement, qui retiendront davantage notre attention, en fonction des recherches les plus récentes.

L'observation qui va suivre est un peu complexe : pour en faciliter la lecture, nous l'avons partagée en plusieurs étapes, en nous appuyant sur les épisodes les plus notables de l'évolution clinique, ainsi que sur les courbes de poids et de température et sur le résultat des diverses thérapeutiques appliquées.

OBSERVATION

Premiers renseignements :

Le petit G... Claude, âgé de trois semaines, est admis le 22 novembre 1940 au service de M. H. GRENET à l'Hôpital Bretonneau, en raison d'une ulcération du scrotum qui serait apparue depuis la veille et qui aurait augmenté rapidement d'importance.

Les renseignements nous manquent sur ce petit au moment de son admission à l'hôpital. L'interrogatoire et l'examen de la mère n'ont été facilités que plus tard. A l'admission du petit, nous apprenons seulement qu'il aurait fait, la semaine auparavant, une « poussée d'eczéma généralisé avec fièvre et troubles digestifs ». Cet « eczé-

ma » est très vite disparu, car il n'en reste pas de traces quand nous voyons le petit malade; mais la mère a vu apparaître une tuméfaction des bourses qui étaient rouges et luisantes, de même que la verge et la région sus-pubienne.

Le 22 novembre, un médecin consulté en ville constate ce gros œdème des bourses et une plaque de sphacèle, et nous envoie l'enfant.

A ce moment, l'œdème est devenu considérable ; en quelques heures, la plaque de sphacèle atteint la surface d'une pièce de dix francs. Elle siège au point déclive et postérieur du scrotum, au niveau des pôles inférieurs des testicules. L'enfant présente alors 38°5 de température. Dans les 24 premières heures de son admission, on donne au petit malade un comprimé de Dagénan et on pratique à l'huile les soins appropriés de la peau.

Examen du 23 novembre et Antécédents :

L'état général ne paraît pas altéré, la température est de 37°, il n'y a pas de troubles digestifs ni de traces d'eczéma. Les examens du cœur, des poumons et du système nerveux sont négatifs. On remarque seulement l'aspect chétif de l'enfant et la faiblesse de son poids : 2.830 grammes.

Dans la région malade, on remarque un œdème sus-pubien sans caractère particulier, infiltrant toute la paroi abdominale inférieure.

La verge est très tuméfiée et luisante, mais à peine rouge.

Les bourses, considérablement augmentées de volume, présentent un scrotum tendu, luisant, rouge-violacé et suintant. La plaque de sphacèle précédemment signalée présente des bords irréguliers et taillés à l'emporte-pièce. Le fond de l'ulcération est couvert d'une couche de pus jaune-verdâtre sans odeur spéciale. L'aspect général de

la plaie est atone; elle creuse peu en profondeur, mais l'infiltration avoisinante donne l'impression d'une prise en masse des parties sous-jacentes et peut-être aussi du testicule gauche qui, en tout cas, est augmenté de volume.

Enfin, à la surface de cette ulcération, il existe une petite vésicule remplie de liquide jaunâtre.

Le reste de l'examen est négatif, ainsi que l'analyse des urines.

Les caractères locaux de la plaie et l'aspect général du bébé nous portent à soupçonner chez lui l'existence d'un processus syphilitique et on institue un traitement par des frictions mercurielles du 23 novembre au 4 décembre. On fait aussi du sulfarsénol intramusculaire aux doses de 1/2 ctgr. et de 3/4 de ctgr. respectivement, le 23 et le 25 novembre, après examen des urines.

Entre temps, nous pouvons interroger la mère et l'examiner. Nous apprenons alors qu'après une grossesse normale, l'accouchement est survenu le 29 octobre 1940 dans des conditions favorables. Le poids de l'enfant à la naissance était un peu faible : 2.650 gr. On n'a remarqué d'incident infectieux ni chez la mère, ni chez le nouveau-né, jusqu'au douzième jour. A ce moment, il est apparu chez la mère *une lymphangite du sein droit*, avec tuméfaction des ganglions axillaires et température de 39°5. Ces phénomènes ont persisté pendant deux jours et se sont amendés après application locale de compresses chaudes et *administration de Rubiazol* par la bouche.

Au douzième jour de la vie, l'enfant, pesant alors 2.850 grammes, avait encore pris le sein droit au début de l'apparition de la lymphangite. *Quatre jour plus tard*, soit quarante-huit heures après la régression de la lymphangite, *l'enfant commence à présenter de l'anorexie et des selles vertes*. On constate en même temps un placard rouge et tuméfié au cou, s'effaçant progressivement à cet endroit, mais se propageant en cinq jours jusqu'à la joue droite. Ce placard était rouge vif, tendu, chaud, il paraissait douloureux et il était limité par un bourrelet

saillant par endroits. Après un temps d'arrêt, le placard s'étale et, *au septième jour*, il gagne la face antérieure du cou, la poitrine, le ventre, les cuisses et les bourses. On note aussi un placard aberrant, qui a persisté 2 ou 3 jours au niveau de l'omoplate droite. *Au neuvième jour*, soit la veille de l'admission de l'enfant, a débuté l'ulcération des bourses.

Ces renseignements nous apportent l'explication de l'histoire de « l'eczéma » signalé au début de l'observation. Nous étions en présence d'une ulcération gangréneuse du scrotum, consécutive à un érysipèle ambulante du nouveau-né, érysipèle lui-même provoqué, semblait-il, par la lymphangite du sein de la mère.

Au point de vue de la syphilis, l'examen de la mère, jeune femme de 21 ans, a été négatif. Ses réactions sérologiques, de même que celles du bébé, sont négatives. On note toutefois, le 2 novembre, que le sérum de l'enfant est anticomplémentaire.

Par ailleurs, le père et la mère sont bien portants; on ne signale pas de personnes malades dans le milieu familial ni dans l'entourage du petit. Jusqu'à son admission à l'Hôpital, le nouveau-né a été nourri partiellement au sein : 4 tétées et 3 biberons de lait condensé.

PREMIERE PHASE : *Evolution entre le 22 novembre et le 31 décembre 1940.*

1°) *Du 22 au 28 novembre 1940.*

a) Entre ces dates, l'évolution générale est favorable bien que l'enfant ne prenne pas de poids. Néanmoins, il avale régulièrement ses biberons. Il ne vomit pas, il fait une ou deux selles jaunes par jour. La courbe de poids se maintient entre 2.830 gr. et 2.760 gr. La température est légèrement oscillante entre 36°4 et 37°6.

Localement, le sphacèle du scrotum augmente un peu

jusqu'au 25 et à partir de ce moment l'extension des lésions s'arrête. Le traitement a consisté en applications locales de poudre de Néo-coccyll. On poursuit aussi les frictions mercurielles déjà signalées.

b) Le 25 novembre, apparaît une tuméfaction avec fluctuation nette au niveau de la première articulation métatarso-phalangienne droite. Nous sommes alors au treizième jour du début de l'érysipèle, quatrième jour de l'hospitalisation. La ponction retire des polynucléaires altérés, des diplocoques et des courtes chaînettes identifiées morphologiquement comme des streptocoques.

Une radiographie est faite pour connaître les rapports de l'abcès avec le système osseux : aucun rapport. L'abcès est incisé.

2°) Du 29 novembre au 11 décembre.

a) Au matin du 29 novembre, l'état général est satisfaisant. Tous les appareils fonctionnent normalement; la température est de 37°2; pas de troubles digestifs.

L'aspect des bourses s'est amélioré; l'œdème a beaucoup diminué, tant à la région sus-pubienne qu'au niveau du scrotum, redevenu d'un volume presque normal. Il est encore rouge, mais non luisant et la plaque ulcérée commence à régresser. Le petit abcès incisé le 25 a complètement disparu.

Brusquement l'état général s'altère, la température du soir monte à 38°6 et, dès le lendemain, apparaît un peu de diarrhée avec une certaine tendance aux selles vertes.

Une hémoculture pratiquée le 29 novembre permet de découvrir *des streptocoques non hémolytiques*.

b) Des abcès multiples se forment et évoluent presque ensemble à partir du 2 décembre : un à la deuxième articulation métacarpo-phalangienne gauche, puis à côté de celle-ci, à la première articulation du même nom; un

autre au talon gauche; et, le même jour, un autre abcès à la première articulation métacarpophalangienne droite.

Tous ces abcès sont ponctionnés et incisés, et leur examen montre les mêmes germes : diplocoques et courtes chaînettes de streptocoques.

Pendant ce temps, la courbe de poids reste stationnaire entre 2.800 et 2.930 gr. La température reste assez uniforme autour de 37°, avec à peine quelques dénivellations au moment de la formation d'abcès ou à l'accentuation passagère de l'aspect vert des selles.

L'alimentation, pendant cette étape, consiste en 4 biberons de 70 gr. puis de 80 et 85 gr. de lait pour 25 gr. d'eau et 2 tétées.

c) Du 30 novembre au 3 décembre, on a donné 1, 2 puis 3 comprimés de Dagénan par jour, en petites prises fractionnées le long de la journée.

Simultanément, il a été donné 1 cc. de Nicobion par jour.

Ce traitement a été parfaitement bien toléré. Remarquons que pendant ce temps les frictions mercurielles n'ont pas été interrompues et l'enfant a encore supporté 2 injections de sulfarsénol de 0 gr. 01 gr. chacune, le 30 novembre et le 4 décembre 1940.

d) Une hémoculture pratiquée le 3 décembre est négative; d'autre part, la température est tombée à la normale. Il n'y a plus de tendance à la diarrhée verte et l'enfant fait chaque jour une selle d'aspect normal. Le traitement au Dagénan est alors suspendu.

e) Du 7 au 11 décembre, on est cependant obligé de reprendre le traitement sulfamidé à raison de 2, puis de 1 comprimé par jour, pour une dénivellation thermique avec nouvelle tendance à la diarrhée verte. Le traitement est bien supporté. *L'enfant ne vomit pas.* On suspend le Dagénan le 10 décembre.

3°) *Du 11 décembre au 31 décembre.*

Cette dernière étape de la première phase de la maladie se caractérise d'abord par la formation d'abcès et par une ascension progressive du poids de l'enfant (de 2.830 gr. au 10 décembre, celui-ci passera peu à peu au poids de 3.360 gr. au 1^{er} janvier), et finalement par une reprise des phénomènes infectieux.

a) Du 11 au 20 décembre, quelques oscillations de température ont lieu, avec formation d'abcès qu'il faut inciser aux mains et aux pieds, presque toujours au niveau des articulations.

Le 16 décembre, on ouvre plusieurs de ces petits abcès. L'enfant est à ce moment anémique. Un examen du sang pratiqué ce jour donne les résultats suivants : globules rouges 3.230.000; globules blancs 25.200; Hémoglobine 45 %; Valeur globulaire 0,6; Formule leucocytaire : Polynucléaires neutrophyles 71 %; Eosinophyles 0; Mastzellen 0 %; Lymphocytes 3 %; Moyens Mononucléaires 21 %; Monocytes 2 %; Métamyélocytes 2 %; Normoblastes 1 %.

b) Du 21 décembre jusqu'à la fin du mois, la température se maintient assez fixement à 37°; mais la courbe du poids a tendance à baisser et la diarrhée verte fait de nouveau son apparition.

Du 21 au 31 décembre, l'enfant reprend donc du Dagenan à la dose de 3 comprimés journaliers pendant les 3 premiers jours, et de 1 pendant les autres jours.

On lui donne aussi chaque jour 1 à 3 cc. de Nicobion.

La courbe du poids se redresse légèrement. Le traitement est bien toléré.

L'enfant compte à présent 2 mois de vie.

DEUXIEME PHASE : *Evolution du 1^{er} janvier au
15 février 1941.*

Avec le 1^{er} janvier nous entrons aussi dans une nouvelle phase de la maladie. Ce sera le moment le plus critique de l'évolution.

1°) Du 1^{er} au 14 janvier 1941, surviennent des accidents graves.

a) L'enfant est atteint de diarrhée verte. Des vomissements font leur apparition le 2 janvier, et se répètent deux ou trois fois chaque jour. De 3.360 gr. le poids tombe en quelques jours à 2.800. L'état général s'altère progressivement. Néanmoins la température reste en dessous de 37°, avec un clochet sporadique à 38°.

b) Du 8 au 13 janvier, on est obligé d'hydrater le petit avec du sérum physiologique et on soutient ses forces avec du solucamphre et de la caféïne, et une petite transfusion de 30 cc.

Le 8 janvier, au premier clochet de fièvre, l'examen O. R. L. montre une double otite et la paracenthèse bilatérale donne issue au pus. La fièvre cède le soir même et la nuit est bonne; mais le lendemain matin, il y a un nouveau clochet de 38°4. L'examen O. R. L. montre qu'il existe un mauvais drainage de l'oreille droite et on complète la paracenthèse de ce côté. Dans le pus des oreilles, on trouve des diplocoques et des chaînettes de streptocoques.

La question se pose de reprendre le traitement sulfamidé.

Un examen préalable du sang donne les chiffres suivants le 8 janvier : Globules rouges 3.295.000 (contre 3.230.000 la fois précédente); Globules blancs 9.400 (contre 25.200 la dernière fois); Hémoglobine 60 %; Valeur globulaire 0,7; Formule leucocytaire : Polynucléaires neu

trophiles 61 % ; Eosinophyles : 1 % : Lymphocytes 4 % ; Moyens Mononucléaires 27 % ; Monocytes 7 % ; Normoblastes 0 ; Métamyélocytes 0 %.

Du 8 au 14 janvier, on donne chaque jour 3 comprimés de Dagénan, en petites prises fractionnées. On donne parallèlement 10 gouttes de stérogyl par jour.

Le 9 janvier, on fait une transfusion de 30 cc. Les oreilles sont surveillées et l'examen montre leur bon drainage. Néanmoins la température reste oscillante, avec un nouveau clochet le 13. On pratique ce jour une ponction bilatérale des antres, qui ramène du pus : à droite, polynucléaires altérés. Pas de germes visibles à l'examen. A gauche : nombreuses hématies, quelques polynucléaires et lymphocytes non altérés ; pas de germes visibles.

L'enfant reçoit une transfusion de 35 cc.

Par ces divers moyens, on constate une détente de l'état général qui va s'accroître pendant quelques jours.

2°) Du 14 janvier au 15 février 1941.

Tout d'abord, du 14 au 19 janvier, le petit jouit d'une bonne amélioration.

a) La diarrhée verte et les vomissements ont cessé dès que les foyers otitiques ont été bien drainés. La température se maintient normalement à 37° et la courbe de poids se redresse rapidement.

Dans ces conditions, on décide, le 17, de suspendre le Dagénan et le stérogyl. La médication a été du reste bien supportée. Les vomissements constatés n'ont pas été provoqués par la drogue, mais par les foyers d'otite, car en drainant ceux-ci on a vu disparaître les vomissements, bien que l'administration du Dagénan ait été poursuivie.

Mais dès que la médication est suspendue, la température a tendance à monter et le 20, elle fait un clochet de 38°9 et reprend son caractère oscillant. Bientôt la diarrhée verte refait son apparition et le poids du petit com-

menge à fléchir. Nous reprenons alors le Dagénan qui sera cette fois maintenu à la dose de 3 comprimés par jour jusqu'au 4 février, en raison des faits suivants :

b) A partir du 20 janvier l'état général s'altère, le 26 la température monte à 39°5.

Le lendemain, des râles sous-crépitaux diffus font leur apparition au sommet du poumon gauche, mais sans suite fâcheuse.

Les oreilles sont surveillées, on pratique des lavages et des applications de glycérine. On doit cependant refaire la paracentèse le 3 février et on retire encore du pus des deux côtés.

Entre temps, les troubles digestifs (diarrhée verte) se sont accentués; *mais l'enfant ne vomit pas*. Du 31 janvier au 3 février, on soutient l'enfant avec du solucamphre, de la caféine et du sérum physiologique en petites quantités sous la peau.

c) Du 4 février, jour où l'on suspend le Dagénan, jusqu'au 13 du même mois, l'état général reste stationnaire et assez médiocre. L'enfant est très affaibli et chétif. Il présente des selles vertes espacées entre les selles normales. Une fois ou deux, il vomit, alors qu'il ne recevait déjà plus de sulfamides; le poids ne se relève pas. La température se dénivellement de temps en temps.

d) A partir du 11 février, nous appliquons 10 séances de rayons U. V. à petites doses allant progressivement de une demi-minute à 5 minutes, une séance tous les 3, puis tous les 2 jours. On donne en même temps X gouttes de stérogyl chaque jour et des petites doses de sulfarsénol (0 gr. 005) tous les 3 jours.

e) Le 13 février, les selles vertes s'accroissent. En outre l'enfant vomit et la température du soir fait un clocher de 38°4.

Le lendemain matin, l'examen des oreilles est suivi d'application de glycérine boratée. On pratique en outre

la ponction bilatérale des antres : on y trouve du pus sans germes visibles à l'examen. La température tombe à 37° et, à partir du 16 février, l'état général commence à s'améliorer.

TROISIEME PHASE : *Evolution du 16 février au 10 mars.*

1°) *Du 16 au 24 février.*

Il persiste encore une légère tendance aux selles vertes. La température décrit d'abord quelques oscillations subfébriles, puis devient nettement normale; l'état général s'améliore lentement, mais la courbe de poids a du mal à se redresser.

2°) *Du 25 février au 10 mars.*

Au 25 février, il existe encore une légère suppuration des cavités, qui exige des lavages et une antroponction. Mais à partir de ce jour, le bébé commence finalement une franche convalescence. L'aspect et la qualité des selles redeviennent normaux; la température reste accrochée à la barre de 37°. Le poids du nourrisson passe assez vite de 3.520 gr. à 4.050, le 11 mars.

Pendant cette étape, on poursuit les séances de R. U. V. déjà signalées et le stérogyl. On applique du sulfarsénol aux doses de 2 ctgr. 1/2 et 3 ctgr. respectivement le 28 février et le 6 mars.

Deux dosages d'urée du sang sont pratiqués le 21 février et le 5 mars, qui donnent les chiffres suivants : 0 gr. 53 0/00 la première fois, et gr. 38 0/00 la seconde. Le taux d'urée urinaire est de 20 gr. 0/00 à cette date. Il n'existe ni sucre, ni albumine, ni cylindres, ni pus, ni microbes dans les urines.

L'enfant sort guéri le 11 mars 1941. Il est surveillé aux mois de mars et d'avril : il continue à gagner du

poids et se maintient en bonne santé. L'escarre du scrotum n'a laissé qu'une cicatrice minime.

En résumé, voici un enfant de 3 semaines qui, à la suite d'une lymphangite du sein droit de la mère, fait des troubles digestifs rapidement suivis d'érysipèle ambulaire avec gangrène du scrotum, abcès sous-cutanés multiples et otites ayant nécessité plusieurs paracenthèses et antroponctions. L'évolution a été lente, mais favorable, bien que compromise à certains moments par une tendance persistante à la diarrhée verte. Diarrhée et vomissements se montraient surtout au moment des poussées d'otite, et ne nous ont pas paru en relation avec l'administration du Dagénan. Le remède a été bien toléré malgré un certain degré d'anémie préalable du nourrisson. L'application locale de poudre de 1.162 F a été nettement favorable à la guérison de la gangrène du scrotum.

Ajoutons enfin que les premiers épisodes de la maladie se sont passés loin de nos yeux : ce n'est que la reconstitution rétrospective des faits qui nous a permis d'établir le diagnostic.

A la suite de cette observation, nous avons trouvé dans les publications médicales de nombreux cas d'érysipèle du nouveau-né avec gangrène du scrotum. Ce sont notamment les observations de :

FREDET. — Erysipèle phlegmoneux généralisé chez un enfant de 12 jours, avec gangrène du scrotum et formation de 14 à 15 abcès profonds; grâce à des soins assidus et multiples la guérison complète survint au bout de 50 jours. (*Gaz. Hôp.*, Paris, n° 87, 28 juillet 1874).

VINCENT. — Erysipèle généralisé chez un nouveau-né. Gangrène du scrotum. Abcès multiples. Guérison complète au bout d'un mois. (*Gaz. Hôp.*, Paris 1874).

LEMAIRE. — Erysipèle péri-ombilical ambulant d'une fillette de 5 jours. Œdème des membres inférieurs et de la partie inférieure de l'abdomen. Tendance au sphacèle le troisième jour. Mort par ictère grave le quatrième jour de la maladie. (*Thèse*, Paris, 1893, Obs. VIII).

EMERY. — Enfant de 2 semaines amené à l'hôpital pour troubles généraux. Quelques jours après, gangrène du scrotum. Guérison au bout de quelques semaines. (*Thèse*, Paris 1896, obs. VII).

PRINCE. — Erysipèle des bourses, de la jambe et du pied gauches. Gangrène du scrotum. Formation d'abcès. Gangrène du pied. Diarrhée. Mort. (*Thèse*, Paris, 1907, obs. IV).

— Enfant de 20 jours atteint d'un érysipèle gangréneux du thorax. La mort survient 15 jours après le début de la maladie. (*Thèse*, Paris, 1907 Obs. V).

DELHOUME. — Enfant de 13 jours atteint d'un érysipèle avec gangrène du scrotum et phlegmon du dos du pied. Guérison. (*Thèse*, Paris, 1914, obs. VII).

LESNÉ. — Nouveau-né âgé de 14 jours, atteint d'érysipèle généralisé avec gangrène du scrotum. Abcès multiples. Guérison. (*Prog. Méd.*, 17 mai 1919).

CACHERA (M.-E.). — Enfant d'un mois atteint d'un érysipèle, avec volumineux œdème des bourses. Formation d'abcès. Sphacèle au niveau du scrotum. Mort. (*Thèse*, Paris 1933, Obs. I).

— Enfant de 3 semaines atteint d'érysipèle généralisé. Œdème considérable des grandes lèvres et de la région sous-ombilicale. Mort. (*Thèse*, Paris, 1933, Obs. VI).

FRIEDJUNG. — Enfant âgé de 7 jours atteint d'érysipèle avec gangrène étendue du scrotum. Guéri en 2

mois avec un simple traitement antiseptique. (*Arch. für Kinderheilkunde*, 1898).

BERTOYE, MARTINON et RAYNAUD. — Enfant de 10 jours atteint d'érysipèle. 2 ulcérations de la peau au niveau de la région sous-ombilicale. Traitement à la Septazine et pansements locaux à la Solu-septazine. Guérison rapide. (*Lyon Méd.*, 1938).

L'observation qui se rapproche le plus de la nôtre est celle de M. LEREBoullet. Nous la reproduisons en entier.

LEREBoullet, GAVOIS et BERNARD : *Erysipèle généralisé du nouveau-né avec gangrène du scrotum, suivi de guérison complète par le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine*. Bull. Soc. Pédiat. Paris, n° 9, séance 17 nov. 1936).

L'enfant Raymond L..., est né le 20 février 1936 pesant 3 kg. 500. Nourri au sein, il s'est bien porté jusqu'au 7 mars. Ce jour là est apparue à l'aîne droite une tuméfaction rouge et indurée; la température s'est élevée à 39°. Du 7 au 12 mars les symptômes pathologiques s'aggravent rapidement, la rougeur s'étend et le 12 mars l'enfant est admis à l'Hospice des Enfants-Assistés, dans notre service, dans un état extrêmement alarmant. Un érysipèle remarquablement étendu couvre presque tout son corps, n'épargnant que la face et les membres supérieurs.

L'aspect des téguments envahis n'est d'ailleurs pas uniforme. Le dos, le thorax, les membres inférieurs sont le siège d'une infiltration modérément indurée, rose pâle.

À l'hypogastre, dans les régions inguinales existent, sur un fond uniformément rouge, des placards rouge-violacé, à peine saillants, très indurés, irrégulièrement disposés.

Le scrotum et la partie inférieure de la verge enfin

sont déjà le siège de lésions gangréneuses. Ils sont jaunâtres, sphacéliques avec des plaques brunâtres et d'autres noires; toute cette région génitale est suintante et laisse écouler une sérosité roussâtre. La température est à 38°6. Les traits sont tirés. L'enfant crie et geint sans cesse. Les selles sont fréquentes et diarrhéiques. L'anorexie est marquée, la rate est grosse.

La situation est considérée comme désespérée. L'étendue de l'érysipèle, les phénomènes nécrotiques font porter un pronostic fatal.

Et c'est sans grand espoir que l'on entreprend un traitement par le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine.

L'enfant — que l'on maintient (et nous insistons sur ce point) à l'allaitement maternel — reçoit le 12 mars 0 gr. 75 de chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine, le 13 mars 1 gramme de ce produit, le 14 mars 1 gr. 50, puis la dose quotidienne est maintenue à 1 gr. du 15 au 17, le 17 elle est abaissée à 0 gr. 75, le 22 à 0 gr. 50, le 24 à 0 gr. 25 (sous forme de comprimés de rubiazol).

Sous l'influence de cette thérapeutique intensive (la dose administrée à cet enfant de 3 kg. 800 est supérieure à la moitié de la dose normale donnée chez un adulte) nous avons assisté à une série de modifications remarquables du tableau clinique.

1°) En premier lieu l'état général s'est amélioré avec une rapidité surprenante. Dès le lendemain de l'admission, la température tombe à la normale; l'enfant tète normalement. Dès le surlendemain la rougeur diffuse du dos et du tronc a disparu.

2°) Au niveau des organes génitaux les lésions se limitent, un sillon d'élimination se produit mais l'on est effrayé de l'importance des dégâts qui se préparent. Tout le scrotum, à l'exception de la partie supérieure qui forme toit au-dessus des testicules est sphacelé et tombe. Le sphacèle semble avoir atteint également le tissu cellulaire sous-cutané et les testicules apparaissent littéralement à

nu, recouverts semble-t-il, de leur seule albuginée. On craint alors une infection secondaire. Elle ne se produit pas. La plaie scrotale garde un excellent aspect, et on a l'heureuse surprise de voir peu à peu le scrotum se réparer complètement; cet enfant dont les testicules sont restés sans enveloppes pendant plus d'un mois ne garde actuellement aucune séquelle de ce côté.

3°) Pendant que l'état général s'amendait localement et que se poursuivaient l'élimination puis la réparation des tissus du scrotum, la convalescence était coupée par deux ordres d'incidents :

De nouvelles poussées érysipélateuses.

Des abcès sous-cutanés à streptocoques.

Nous avons tenté de préciser l'action du dérivé azoïque à l'égard des uns et des autres.

Cette action est incontestable sur les rechutes de l'érysipèle. Ces rechutes se sont produites toutes les fois que l'on abaissait de façon excessive la dose du médicament; elles étaient immédiatement arrêtées par le retour aux doses élevées initiales (0,75 à 1 gramme).

Sur les *abcès sous-cutanés*, le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine ne s'est montré doué d'aucune action curative même à doses élevées. Il nous a paru, toutefois, que les abcès se développaient surtout pendant les périodes de traitement insuffisant et qu'ainsi, s'il est impuissant à guérir ces suppurations sous-cutanées collectées, le dérivé azoïque est dans une certaine mesure capable d'en prévenir l'apparition. Ces différents incidents nous ont obligés à poursuivre pendant plus de deux mois la thérapeutique azoïque. L'enfant, pendant toute cette période, a constamment reçu l'allaitement maternel qui paraît avoir contribué à le maintenir en bon état.

Nous l'avons revu récemment à trois reprises. Au début d'octobre il était en excellent état général et les bourses notamment étaient celles d'un enfant normal avec testicules facilement perceptibles, de consistance et de

volume physiologiques à cet âge. Seule existait encore une splénomégalie appréciable, la rate un peu plus ferme que la normale, débordant nettement le rebord costal et étant facilement accessible à la palpation.

Au début de novembre, l'enfant, âgé de 8 mois 1/2, pesait 7 kg. 500, avait 4 dents, paraissait en pleine santé. La rate semblait avoir notablement diminué et n'était plus perceptible à la palpation. La guérison sans séquelles pouvait être affirmée.

CHAPITRE II

REFLEXIONS SUR L'ETIOLOGIE, LA PATHOGENIE, L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE L'ERYSIPELE DU NOURRISSON

Du point de vue clinique, comme du point de vue anatomo-pathologique, ACHALME (1892) a décrit l'érysipèle comme « la plus spécifique et en même temps la plus variée des affections à streptocoques ». Cet extrême polymorphisme des manifestations et des complications de l'érysipèle nous est expliqué par le grand nombre de facteurs étiologiques qui entrent en jeu. Parmi ces facteurs, les uns sont communs à l'enfant et à l'adulte, les autres appartiennent en propre au nouveau-né. Parmi ces facteurs encore, les uns tiennent au microbe, les autres au terrain; les autres enfin naissent du conflit des éléments en présence et interviennent à leur tour pour imprimer à la maladie certains caractères particuliers.

Etudions les uns et les autres.



I. — FACTEURS DIVERS DEPENDANT DU MICROBE:
ROLE DE L'ESPECE, RACE, VIRULENCE, NOMBRE,
ASSOCIATIONS, PROVENANCE DU MICROBE.

1°) ROLE DES ESPÈCES MICROBIENNES ET DE
LEURS ASSOCIATIONS.

Nous voudrions établir une différence entre l'érysipèle en lui-même et ses complications.

A. — *Pour l'Erysipèle :*

Les anciens auteurs, frappés de rencontrer l'érysipèle au cours des maladies les plus diverses, typhoïde, scarlatine, plaies vénériennes, ostéomyélite, etc..., attribuaient chaque fois aux deux maladies la même étiologie, jusqu'au jour où PASTEUR et DOLERIS, FEHLEISEN, KOCH, CORNIL, BABÈS, etc... établirent que le streptocoque était l'unique agent de l'érysipèle. Et encore, il a fallu attendre jusqu'aux recherches de WIDAL pour en finir avec les théories dualistes du streptococcus erysipelatus de FEHLEISEN et du streptococcus pyogène de ROSENBACH.

Depuis lors, la théorie de l'unicité du germe est restée classique en France et, pratiquement, la seule admise à l'heure actuelle.

A l'Etranger, cependant, on admet encore la pluralité d'agents de l'érysipèle. Dans un travail récent, BERNARDI et AUDISIO (1939) écrivent que l'érysipèle expérimental peut être déterminé non seulement par le streptocoque, mais aussi par le staphylocoque, le colibacille et le pneumocoque. Tout ceci d'après les

recherches de JORDAN, ROSENTHAL, PETRUSCHKY, NEUFELD. Pareillement chez l'homme, divers auteurs, JOCHMAN, REICHE, JORDAN, KULENKAMPF, LULSDORF auraient montré la possibilité d'une étiologie polymicrobienne de l'érysipèle.

Pour nous, l'intérêt de ces recherches réside dans les résultats thérapeutiques qui en découlent et que nous observerons avec les composés soufrés; nous verrons, en effet, que ces substances n'agissent pas de façon uniforme, ni uniformément efficace, sur tous les germes. Ceci laisse donc la porte ouverte à *l'observation d'érysipèle non streptococcique échappant à l'influence de certains sulfamides à action spécifique sur ce germe.*

B. — *Pour les complications:*

Les complications gangréneuses et suppuratives, les troubles digestifs, pulmonaires, rénaux, etc., observés dans l'érysipèle peuvent résulter d'une action directe du streptocoque, agent causal primitif. *Le plus souvent, ces complications sont le résultat des associations microbiennes, qu'elles existent d'emblée avec le streptocoque, ou qu'elles surviennent de façon secondaire.*

Dans le cas particulier du nouveau-né, un microbe s'associe avec une extrême fréquence au streptocoque dans les complications de l'érysipèle: c'est le pneumocoque. Hôte habituel du nasopharynx, le pneumocoque se retrouve dans les otites, dans les complications pleuro-pulmonaires, dans les péritonites, etc.

Si nous nous rapportons à notre observation, nous remarquons que le microbe s'est toujours présenté sous la même forme dans tous les prélèvements. On y a constamment observé une association de diplocoques et chaînettes. Nous nous demandons à présent si ce diplocoque n'était pas en réalité du pneumocoque. Mais la différenciation des deux germes est parfois dé-

licate, et nos recherches bactériologiques n'ont pas été suffisamment développées. *Nous voudrions néanmoins insister sur l'extrême fréquence des associations microbiennes au cours des complications de l'érysipèle du nourrisson, et tout particulièrement du couple streptocoque-pneumocoque.*

A propos des associations microbiennes au cours de l'érysipèle, DENUCE écrivait déjà en 1885: « Si on examine le liquide très peu de temps après l'apparition de la ptyectène, il est stérile. Plus tard, on y rencontre de nombreux microorganismes de forme et de dimension variables, parmi lesquels peuvent se voir quelques chaînettes. Tantôt les cultures échouent, tantôt les colonies se montrent complètement différentes de celles de l'érysipèle, et formées d'organismes nombreux et variables... »

Les suppurations et les gangrènes de l'érysipèle sont tantôt dues au streptocoque, tantôt dues aux infections secondaires, et en particulier lorsqu'il s'agit de suppurations tardives.

La gangrène érysipélateuse du scrotum fait partie du groupe des gangrènes foudroyantes de Fournier et d'Eméry. Toutefois Eméry n'a pas reconnu le rôle étiologique de l'érysipèle dans la production de la gangrène génitale et ne signale l'érysipèle qu'à titre de complication secondaire de la gangrène; ce qui, du reste est parfois exact. Mais il a reconnu, avec VOLTERRA, l'origine streptococcique de cette gangrène, et l'a écartée ainsi du groupe des maladies vénériennes, quoiqu'il continue de penser qu'une lésion du pénis, généralement d'origine sexuelle, est nécessaire comme porte d'entrée du microbe.

Dans les suppurations externes, on retrouve associé fréquemment le staphylocoque.

Dans le cas de gangrène d'érysipèle, les associations les plus diverses peuvent s'observer: bacillus gangrenae cutis de MILIAN, bacillus terebrans de BROCARD et PHAM,

et plus fréquemment perfringens, oedematiens, vibriion septique, fusospirilles, etc... Il faut surtout retenir, d'après LARDENOIS (1922), que les divers agents de la gangrène n'agissent le plus souvent qu'associés au streptocoque.

2°) ROLE DES RACES MICROBIENNES.

Nous avons déjà évoqué au paragraphe antérieur les anciennes discussions sur la pluralité des races streptococciques, ayant chacune son mode d'action pathogène, et la mise au point de WIDAL (1889) montrant que toutes ces races (ou prétendues telles) provoquent indistinctement l'érysipèle et les suppurations.

Par la suite, on a reconnu une nouvelle différence à la fois bactériologique et clinique: *il existe au moins une variété hémolytique et une variété viridans. S'agit-il de deux races réellement différentes, ou simplement de variations temporaires dépendant des circonstances externes ?* La question n'a pas encore été tranchée. Un fait paraît définitivement acquis: la variété hémolytique est particulièrement fréquente dans les septicémies puerpérales et dans les érysipèles, qui souvent du reste évoluent ensemble. La variété viridans, par contre, est à peu près constante dans l'endocardite lente. *Or, dans notre observation, il ne s'agissait pas de streptocoques hémolytiques.*

Rappelons que les variétés viridans et les non hémolytiques possèdent une vitalité plus faible et leurs cultures sont constamment moins abondantes que celles du streptocoque hémolytique. Mais A. BESSON (1928) fait remarquer que certains échantillons de streptocoques, qui ne paraissaient pas hémolytiques à leur sortie de l'organisme, présentent ensuite cette propriété dans les repiquages des cultures et il peut en résulter l'apparition de races portant électivement et

héréditairement certains caractères. Une même race de streptocoques peut être exaltée ou dégradée, peut ainsi acquérir ou perdre certaines propriétés. Suivant les cas, nous aurons affaire soit à des races réellement différentes, soit à une seule race ayant acquis ou perdu passagèrement ses caractères. Mais voici pourquoi nous insistons sur cette question :

Si nous faisons abstraction des complications, l'érysipèle en lui-même a eu, chez notre bébé, un caractère de relative bénignité inhabituel à cet âge. D'autre part, nous venons de signaler chez lui la présence d'un streptocoque non hémolytique. Faut-il établir un rapprochement entre ces deux faits, ou même une relation de cause à effet entre eux ? Il est d'autant plus malaisé de l'affirmer que nous ne savons pas si l'absence du pouvoir hémolytique était, en l'occurrence, un caractère intrinsèque de ce germe ou seulement une qualité acquise par dégradation.

Nous nous inclinons volontiers vers cette deuxième explication et, nous engageant encore plus loin sur ce chemin, nous allons nous demander si cette dégradation ne serait pas la conséquence du traitement par le Rubiazol appliqué à la mère pendant sa lymphangite. Précisons tout de suite que nous ne pensons pas que le Rubiazol ait agi par lui-même, par exemple en imprégnant le microbe, car nous verrons plus loin, à propos du mode d'action des sulfamides, que les faits expérimentaux n'ont pas pu confirmer cette hypothèse. (WOLFF et JULIUS, 1939) Mais il n'est pas impossible d'admettre que, sous l'influence du traitement sulfamidé, l'organisme humain puisse modifier les microbes et que ceux-ci subissent des changements durables.

Si ce fait que nous signalons avait une portée générale, il viendrait corroborer la réflexion par laquelle nous avons commencé cet exposé : il n'est pas impossible que nous verrons apparaître des formes nouvelles de l'érysipèle du nouveau-né, formes plus atténuées,

plus discrètes, mais peut-être aussi plus résistantes aux sulfamides, de la même façon que nous observons aujourd'hui des syphilis plus discrètes que jadis, mais également plus difficiles à guérir. Ceci, l'avenir le dira. Retenons seulement, pour l'instant, qu'une race microbienne atténuée primitivement par un moyen quelconque, provoque des érysipèles plus bénins, et qu'il faudra tenir compte de ce facteur de bénignité initiale, avant d'attribuer le résultat favorable, à notre thérapeutique. Ceci nous conduit à étudier le :

3°) ROLE DE LA VIRULENCE INITIALE DU GERME.

Ce facteur, très important, à lui seul peut déterminer d'emblée des érysipèles très graves ou au contraire plus bénins. Malheureusement nous ne possédons pas de tests cliniques nous permettant d'apprécier, ou même de prévoir rapidement quelle sera la tournure, grave ou bénigne, de l'érysipèle du nouveau-né. Néanmoins, certaines données, confirmées par l'expérience, peuvent nous aider à évaluer la virulence du germe. C'est ainsi que, devant les grandes découvertes bactériologiques, TROUSSEAU et son élève LORRAIN (1855) avaient bien discerné la particulière gravité de l'érysipèle infantile coïncidant avec une fièvre puerpérale grave chez la mère. De son côté, LEMAIRE (1893), ayant observé quelques guérisons d'érysipèle du nouveau-né, pense que « si la fièvre puerpérale de la mère était également moins intense, il s'agissait sans doute, chez l'enfant, d'un germe à virulence atténuée. » Nous n'avons pas trouvé mieux depuis, du point de vue clinique, pour apprécier la virulence initiale du germe. *D'où l'importance de bien établir, chez le nouveau-né, la source de contagion, la provenance du microbe.*

On admet généralement qu'un streptocoque haute-

ment virulent détermine une septicémie; si la virulence est moyenne, il y aura érysipèle. Enfin, si la virulence est plus atténuée encore, il y aura suppuration. Bien que trop schématique, cette distinction doit être conservée. Elle permet, si nous l'appliquons au nouveau-né, de comprendre pourquoi certains bébés guérissent de leur érysipèle à condition de faire des abcès, comme l'ont montré ACHALME (1892), DENUCE (1885), DELHOUME (1914), etc.

4°) RÔLE DU NOMBRE DES GERMES.

Nous serons très bref sur ce paragraphe, car la question a déjà été réglée par ACHALME (1892) et par Mme CACHERA (1933). ACHALME a montré la pullulation énorme du streptocoque chez le nouveau-né. Mais nous ne voulons pas quitter cette question sans attirer l'attention sur le fait suivant :

Une des explications du mécanisme d'action des sulfamides est basée sur le rôle du nombre des microbes: ayant remarqué que les sulfamides agissaient très bien sur des streptocoques très virulents et moins bien sur des streptocoques de faible virulence, MM. NITTI et BOVET ont invoqué, pour expliquer ce fait, le nombre de streptocoques considérablement plus fort qu'il faut injecter à la souris dans le second cas, pour obtenir le même effet qu'avec un petit nombre de microbes très virulents.

Pareillement, *in vitro*, ce nombre étant plus fort, il y aurait, d'après WOLFF et JULIUS, un plus grand nombre de reproduction et, par conséquent, un effet bactériostatique qui, tout en s'accomplissant toujours de la même façon, dans les mêmes délais, quelque soit le nombre des germes, paraît cependant moins rapidement évident que lorsqu'il y a un petit nombre de germes.

En clinique, les résultats sont beaucoup plus difficiles à apprécier, et paraissent même en contradiction avec certaines données expérimentales. C'est ainsi que chez le nouveau-né, les sulfamides se montrent particulièrement efficaces malgré l'énorme pullulation du microbe dans les tissus du petit, et quelle que soit la virulence initiale, forte ou atténuée, du streptocoque en cause.

5° PROVENANCE DU GERME.

A. — L'érysipèle du nouveau-né peut résulter d'une contagion par la mère.

L'importance de ce facteur était autrefois extrême et revêtait même des proportions catastrophiques. Tous les auteurs anciens décrivent des épidémies de fièvre puerpérale de la mère, avec érysipèle du nouveau-né, les obligeant parfois à fermer les maternités. De nos jours, ceci ne se produit plus, mais *la petite lymphangite du sein continue à provoquer des accidents, parfois sournoisement, comme dans notre observation.*

B. — Le nouveau-né peut être contaminé par l'entourage.

Nous attirons l'attention non seulement sur le rôle de personnes malades (érysipèle, angine, impétigo, etc...), mais surtout sur le rôle des porteurs sains. Dans une observation de ce genre, FREDET (1874), bien qu'en parfaite santé, se soupçonnait d'avoir véhiculé « le miasme nocif » entre plusieurs de ses malades et d'un bébé, tous atteints d'érysipèle avec accidents graves. La mère peut remplir aussi ce rôle vecteur : deux fois sur onze cas examinés, WIDAL a trouvé le streptocoque dans la filiaire vulvo-vaginale de jeunes mères en parfaite santé.

C. — La contamination peut avoir lieu par les linges ou objets.

Le cas le plus typique que nous connaissons de ce mode de contagion est rapporté par COBILOVICI (1893). Il signale une véritable « épidémie » d'érysipèle ayant déjà causé la mort de quatre bébés. Les accidents cessèrent dès que l'infirmière prit la précaution de stériliser les linges des enfants.

D. — Le rôle des squames.

Les squames des érysipélateux, et les poudres employées à la toilette des enfants, peuvent disséminer le streptocoque. D'où l'utilité des poudres sulfamidées comme moyen de protection contre la dissémination du streptocoque par les squames.



II. — FACTEURS DIVERS DEPENDANT DU TERRAIN

En ce qui se rapporte au terrain, les facteurs favorables à l'érysipèle du nouveau-né, ou à ses complications, ont déjà été minutieusement étudiés dans les nombreux travaux que nous avons signalés dans notre bibliographie. Pour en avoir une vue d'ensemble, nous proposons le tableau systématique ci-dessous :

1°) *Facteurs anatomiques.* (GOSSELIN).

Laxité des tissus du nouveau-né et de ceux de l'adulte à certain endroits.

Résultat: infiltration considérable d'œdème, gêne de la circulation, ischémie, gangrène, surinfection.

2°) *Facteurs physiologiques.* (METCHNIKOFF, ACHALME).

Faible pouvoir phagocytaire jusqu'au troisième mois de la vie. Résultat: pullulation énorme du streptocoque, intoxication massive.

3°) *Facteurs pathologiques.*

a) Altérations locales ouvrant la porte à l'infection du derme: impétigo, eczéma, rhagades, intertrigo, sclérome, érythème fessier, vaccinations, etc...

b) Maladies de nutrition : athrepsie, diabète, soins déréglés de l'alimentation.

c) Fautes d'hygiène, prophylaxie défectueuse.

d) Déficiences ou carences de toute nature, généralement favorables aux autres infections: débilité congénitale, rachitisme, anémie.

e) Maladie préexistantes ou concomitantes: pneumococcie.

De ces diverses conditions, nous retiendrons surtout deux considérations:

1°) Conditions essentiellement favorables à l'érysipèle du nouveau-né: le très faible pouvoir phagocytaire du petit jusqu'au troisième mois de la vie. Ce déficit est d'autant plus sensible que, parmi les mécanismes de défense de l'organisme contre les infections, les réactions humorales immunisantes n'interviennent presque pas dans le cas du streptocoque. Dans ce cas particulier, l'organisme se défend surtout par phago-

cytose, par mobilisation des histiocytes, par mise en éveil du système réticulo-endothélial: toutes ces réactions, et en particulier la phagocytose, sont faibles chez le nouveau-né.

2°) Conditions essentiellement favorables aux complications locales (gangrène): outre la laxité tissulaire, déjà signalée par GOSSELIN (gangrène ischémique), nous ne pouvons mieux faire que d'insérer ici les paroles de MM. LEMIERRE, BROCARD et PHAM (1935): « Dans la pathogénie locale de la gangrène de l'érysipèle, le rôle principal dans la production du sphacèle revient moins à l'intervention du terrain (débile, ou cachectique, ou diabétique) qu'à l'intervention des associations microbiennes. » GOSSELIN distinguait une gangrène primitive, ischémique, et une gangrène secondaire, infectieuse, généralement faciles à différencier chez l'adulte en raison de leur siège électif: la gangrène des paupières est ischémique, tandis que la gangrène du scrotum est infectieuse. Chez l'enfant, par contre, il est difficile de dissocier les deux facteurs en cause: il nous semble que chez lui ces deux facteurs agissent avec une égale fréquence et une intensité égale. C'est probablement une des raisons pour lesquelles la gangrène du scrotum est, en général, beaucoup plus précoce chez l'enfant que chez l'adulte.

Il ne paraît pas démontré que les déficiences organiques générales interviennent dans la production ni dans l'aggravation locale du sphacèle de l'érysipèle. Ces déficiences contribuent, par contre, à l'issue fatale et peuvent même alors jouer le rôle capital et final.

Avant de passer au chapitre suivant, nous désirons ajouter une réflexion au sujet de la porte d'entrée. Il est courant d'entendre que la plaque d'érysipèle se constitue toujours autour d'une porte d'entrée, petite lésion, petite éraillure de la peau, quelquefois si minime qu'elle est très difficile à mettre en évidence.

Or, ceci n'est pas une nécessité absolue. *La plaque d'érysipèle peut parfaitement siéger à distance de la porte d'entrée*, et ceci nous explique son inapparence. Lymphangite et dermite streptococciques peuvent très bien s'associer dans l'érysipèle. Et nous croyons même que cette association est à peu près constante: à l'endroit d'inoculation, le microbe pénètre dans les lymphatiques, il y détermine une lymphangite d'abord finement réticulaire, puis tronculaire. Aux entre-croisements des voies lymphatiques, il y a ralentissement de la marche du microbe, ce qui est alors favorable à la pénétration dans le derme. A partir de ce moment apparaît la plaque d'érysipèle. Ceci nous explique pourquoi l'adénopathie ganglionnaire est constante dans l'érysipèle de l'adulte et pourquoi elle précède toujours, ou presque toujours, l'apparition de la plaque.

Nous ne voulons citer à l'appui de cette idée que deux observations particulièrement typiques : c'est d'abord l'observation d'ACHALME, qui a vu l'érysipèle se présenter à distance d'une piqûre anatomique du doigt au cours d'une manipulation de produits streptococciques. Mais voici une observation encore plus curieuse de ROUSSEAU. Cet auteur a observé une infection légère de la plaie ombilicale chez un bébé. La plaie n'a pas tardé à guérir, mais à son point de départ les lymphatiques ont été envahis, avec production de lymphangite et tuméfaction des relais ganglionnaires de l'aîne. A partir de ces ganglions, une nouvelle poussée de lymphangite s'est produite, puis un érysipèle avec gangrène du scrotum, alors que la porte d'entrée ombilicale était déjà complètement fermée.

CHAPITRE III

REFLEXIONS SUR L'EVOLUTION CLINIQUE DE L'ERYSIPELE DU NOUVEAU-NE ET DU NOURRISSON

1°) REFLEXIONS GENERALES SUR LA SYMPTOMATOLOGIE DE L'ERYSIPELE DU NOUVEAU-NE.

L'érysipèle du petit se caractérise, comme on le sait, par son début insidieux, par l'absence de bourrelet, par l'importance de l'œdème, et par la tendance ambulatoire de la plaque.

a) C'est la couche papillaire du derme qui, distendue par le liquide exsudé, constitue le bourrelet sensible à la vue et au doigt (ACHALME 1892). Pour que ce phénomène puisse avoir lieu, pour que les papilles deviennent bombées et saillantes, il faut que l'œdème qui les gonfle se trouve sous une certaine pression. Ceci n'est possible que si la couche profonde du derme offre un plan de résistance et repousse l'œdème vers l'extérieur. Or, chez le nouveau-né, la couche profonde du derme est très lâche, de même que le tissu sous-cutané sous-jacent. L'œdème les infiltre de plus en plus en profondeur, sans acquérir au niveau du derme la pression nécessaire à provoquer la saillie des papilles. C'est pourquoi on n'observe de bourrelet, chez le nou-

veau-né, qu'aux endroits du corps où le plan profond résiste: au front, surtout. Partout ailleurs l'importance de l'œdème qui infiltre les tissus provoque un *empâtement diffus, dermo-hypodermique, sans bourrelet net*.

b) Le caractère ambulant s'explique, d'après ACHALME, de la façon suivante: la couche profonde du derme, même si elle est lâche comme chez le nouveau-né, est toujours beaucoup plus résistante que la couche superficielle papilligère. La différence de résistance des deux couches est beaucoup plus accentuée chez le nouveau-né et chez le vieillard que chez l'adulte jeune. En raison de cette différence, les lésions ont tendance à prédominer chez eux au niveau de la couche superficielle du derme, et à s'étaler en surface plutôt qu'à frapper la couche profonde. *Ce type d'érysipèle superficiel est toujours ambulatoire*: nous le retrouvons parfois chez l'adulte jeune, et tout particulièrement chez la femme au niveau des seins. Mais contrairement à ACHALME qui estime que ces formes sont bénignes en raison justement de leur faible profondeur, nous croyons qu'indépendamment des autres facteurs, il ne faut pas mésestimer l'intoxication consécutive à l'atteinte de surfaces très larges. Ce rôle peut être rapproché de celui des brûlures trop étendues, qui sont alors très graves même si elles sont superficielles. En outre, l'érysipèle ambulant joue un rôle néfaste en permettant au microbe d'aller gagner des régions plus fragiles (scrotum et paupières), où des accidents plus graves peuvent se produire.

c) *Début insidieux* de la maladie: contrairement au cas de l'adulte, l'affection débute, chez le nouveau-né, par les accidents locaux. Les accidents généraux n'éclatent qu'à partir du moment où les plaques d'érysipèle ont acquis une certaine étendue. *Et si l'on regarde attentivement le nourrisson, on s'aperçoit qu'à*

ce moment, l'allure clinique est beaucoup plus celle d'un intoxiqué que d'un infecté. Notre comparaison avec le cas des brûlures se trouve donc confirmée.

Le début insidieux de la maladie, habituel chez le nouveau-né, se retrouve aussi, et pour les mêmes raisons, chez le vieillard. Quelquefois aussi on l'observe chez l'adulte: si nous pinçons la peau chez lui au niveau du placard, nous remarquons que la peau se soulève bien du plan sous-jacent: *il s'agit donc bien, dans tous ces cas, d'un érysipèle superficiel.*

d) Remarquons, pour finir, qu'il n'y a pas d'empêchement entre le caractère ambulant et la tendance à l'infiltration œdémateuse, parce que les deux processus ne sont pas synchrones: il y a d'abord étalement en surface, et ensuite infiltration œdémateuse de plus en plus dense et profonde. *L'un ou l'autre de ces caractères peut, du reste, tantôt manquer tantôt prédominer.* Contrairement au cas de l'adulte, presque toujours l'œdème d'infiltration persiste plus longtemps que la rougeur.

2°) REFLEXIONS SUR LES FORMES CLINIQUES:

Très souvent l'enfant ne nous est présenté que d'une façon tardive, et nous n'arrivons plus à reconnaître chez lui aucune des formes cliniques de l'érysipèle: si les signes locaux de l'érysipèle se sont déjà estompés; si, comme dans notre observation, nous ne possédons pas de renseignements précis sur les jours précédents, le diagnostic sera rempli de pièges. On a même été jusqu'à décrire des formes cliniques soi-disant « anormales » de l'érysipèle du nouveau-né. *Mais il suffit de lire les observations pour penser qu'en réa-*

lité, il ne s'agissait pas de formes anormales, mais plutôt d'enfants vus trop tard.

Déjà, nous avons fait remarquer que l'infiltration œdémateuse persiste chez le nouveau-né beaucoup plus longtemps que la rougeur, et il ne faut pas porter, dans ce cas, le diagnostic d'érysipèle blanc. Dans d'autres occasions, l'enfant ne nous est présenté qu'à propos d'une complication, gangrène ou suppuration, et l'érysipèle initial est méconnu. Les formes « anormales » décrites par MILHIT et STEVENIN (1911) font partie de ce groupe de faits. Ces auteurs décrivent en effet :

1) des formes anormales, ne se révélant que par un œdème banal, localisé ou généralisé ;

2) des formes cliniques à abcès multiples, sans coexistence d'érysipèle.

Ce ne sont pas des formes anormales, mais des formes observées tardivement. L'existence de traces de desquamation, la présence d'une petite plaque érythémateuse au niveau des tempes, un liseré rose sur le bord d'une plaque d'œdème, sont des signes discrets qu'il faut rechercher pour reconstituer le tableau clinique de l'érysipèle. Cette reconstitution est quelquefois très difficile, en particulier lorsque les complications ont pris le pas sur le tableau initial de l'érysipèle.

D'autre part, *il faut s'attendre à observer des formes nouvelles de l'érysipèle infantile en raison des nouveaux traitements.*

3°) REFLEXIONS SUR LES COMPLICATIONS DE L'ERYSIPELE DU NOUVEAU-NE:

L'évolution est très souvent si grave d'emblée que l'enfant succombe avant d'arriver à la période des com-

plications. L'enfant meurt alors beaucoup plus avec les signes de toxémie qu'avec ceux d'une infection ou septicémie. « L'expression générale prime très souvent les symptômes de la localisation. » (CATHALA et CHABRUN, 1934). S'il survit, « il faut compter surtout avec la diarrhée secondaire et, surtout dans les crèches, craindre la broncho-pneumonie, cause de mort très fréquente ». (DEBRE, 1937). Néanmoins ce ne sont pas, malheureusement, *les seules complications observées. Nous allons étudier séparément les complications internes ou viscérales et les complications externes. Les premières sont redoutables, tandis que les secondes sont généralement bénignes, même lorsqu'elles revêtent des caractères impressionnants, comme la gangrène du scrotum avec dénudation des testicules. Lorsque nous remarquons, chez un nouveau-né, une tendance aux complications externes, nous sommes tout de suite moins alarmés, tandis que si le mal ne sort pas à la peau et que des complications viscérales se dessinent, nous avons toutes les peines du monde à arracher le petit à la mort.*

A. — EVOLUTION VISCERALE DE L'ÉRYSIPELE DU NOUVEAU-NÉ.

1°) *Surrénalité aiguë et surrénalisme.*

Il n'y a pas très longtemps que nous connaissons la surrénalité érysipélateuse du nouveau-né. Les premières observations avec contrôle autopsique ont été publiées par LESNE et FRANÇOIS (1912).

A côté du syndrome aigu, décrit par ces auteurs, nous nous demandons s'il n'y aurait pas lieu de placer un syndrome plus atténué que nous appellerions volontiers de « surrénalisme ». Au cours de l'érysipèle, il est en effet remarquable que la température reste obstinément aux approches de la normale, ou tende

même à baisser en dessous de la normale, en même temps que la diarrhée, la pâleur et l'asthénie du bébé s'accroissent : *c'est la forme clinique ataxo-adynamique prolongée.*

Déjà plusieurs auteurs, et notamment MARFAN, DEBRÉ et NOBÉCOURT, nous ont mis en garde contre la discordance habituelle entre la température et la gravité des cas :

« Chez les nourrissons âgés de plus de 2 ou 3 mois et non cachectiques, la température est très élevée, 39°, 40° et plus. Au contraire, chez les enfants âgés de moins de 1 mois, surtout s'ils sont débiles ou athrepsiques, elle s'élève peu, il y a même quelquefois hypothermie, fait déjà relevé par TROUSSEAU ». (MARFAN, 1917, in « Journal des Praticiens », page 310).

« Malgré la diminution de la fièvre, il ne faut pas se hâter de présager la fin de la maladie ». (DEBRÉ, in « Vérités Premières »).

« Il n'y a pas de relation entre la courbe thermique et la gravité de la maladie. Il faut, pour expliquer les modalités de la température, tenir compte de l'état de l'enfant, de sa vigueur, ou de sa vitalité, du mode d'allaitement naturel ou artificiel ». (NOBÉCOURT, 1932, in « Gazette des Hôpitaux »).

Quoi qu'il en soit, la brusque chute de la température, alors que l'érysipèle persiste, doit faire craindre, d'après LESNE et FRANÇOIS, *la surrénalite aiguë*. L'enfant est dans un état d'asthénie très accentuée, il vomit tout ce qu'il prend, il a de la diarrhée verte. Les plaques prennent une teinte livide, violacée. Puis le coma et l'algidité s'installent, la température baisse encore, et l'enfant succombe : *c'est tout le tableau de la forme hypertoxique.*

2°) *Les troubles digestifs.*

Comme dans toutes les infections du nouveau-né, les troubles gastro-intestinaux sont constants dans l'érysipèle et il ne faudrait pas parler à la légère de « complications digestives ». Vomissements et diarrhée sont le mode habituel du petit d'exprimer sa souffrance.

Bien des fois le vomissement est le seul signe d'une otite qu'il faut savoir dépister.

Néanmoins, les vomissements ou la diarrhée, ou les deux à la fois, peuvent s'accroître jusqu'au point de créer de véritables complications.

Nous désirons mettre en contraste les deux modes d'évolution suivants :

a) *Les ventres excavés* : on constate d'abord une diarrhée verte fétide, où le laboratoire met en évidence une énorme pullulation de streptocoques généralement anaérobies et reproduisant dans le bouillon de culture leur fétidité fécaloïde.

Dans les cas graves, la deshydratation s'accroît, le ventre s'excave et le petit est finalement emporté par le collapsus algide, cholériforme.

b) *Les ventres ballonnés* : c'est alors un tableau de péritonite rapidement mortelle. Cette complication, de même que l'ictère par hépatite streptococcique, s'observe surtout dans les érysipèles à point de départ ombilical. DEFOULLOY (1932) les considère, dans ce cas, comme des complications véritablement « régionales », en raison de la phlébite de la veine ombilicale et de la veine porte.

« Cliniquement, vers le cinquième jour de la maladie, d'après PÉAN (1904), se présentent des vomissements porracés ; le ventre devient ballonné, douloureux, tendu contracturé, et sur la paroi se dessinent des veines sous-cutanées dilatées ; la mort survient très rapidement, en vingt-quatre heures. »

Cette péritonite est tantôt l'aboutissant des troubles gastro-intestinaux streptococciques, tantôt elle se constitue de façon primitive, par propagation in situ du streptocoque : c'est alors une complication fréquente de l'érysipèle ombilical.

3°) *Complications broncho-pleuro-pulmonaires.*

Comme les troubles digestifs, les complications respiratoires sont d'une extrême fréquence. Si le petit échappe à la toxémie initiale, son mode habituel de mourir est soit par la diarrhée, soit par la broncho-pneumonie. Ces complications n'ont, dans ce cas, rien de particulier. Rappelons seulement que, depuis la thèse de WIBAULT (1901) et les travaux de ROGER (1901), tous les auteurs ont reconnu le rôle soit du streptocoque lui-même, soit du pneumocoque qui est, dans ce cas, son associé habituel.

4°) *Méningite suppurée.*

Comme la pleurésie, la méningite suppurée est rarement due, d'après PUPKO (1937), au streptocoque, mais bien plutôt au pneumocoque associé secondairement.

B. — EVOLUTION EXTERNE DE L'ERYSIPELE DU NOUVEAU-NE:

1°) *Complications suppuratives:*

A l'opposé des complications viscérales, toujours redoutables, on observe quelquefois chez les nourrissons une tendance à faire des accidents cutanés. Ces accidents peuvent encore être très graves en raison de leur siège, mais, en règle générale, l'évolution externe de l'érysipèle est bénigne. Plusieurs auteurs (Trousseau, Hervieux, Fredet, Vincent, Bouchut, et plus

près de nous ACHALME et DELHOUME) ont insisté sur la fréquence de cas heureux d'érysipèle du nouveau-né, lorsque les suppurations venaient modifier le tableau clinique.

« Contrairement aux autres complications, écrit ACHALME, l'apparition des abcès n'aggrave pas sensiblement le pronostic. Malgré leur nombre, qui peut dépasser 60, ils ne sont pas par eux-mêmes un obstacle à la guérison ». Bien plus, leur apparition marque souvent une détente de l'état général. C'est pour cette raison, qu'on a essayé de reproduire ce fait artificiellement par des abcès de fixation.

Dans une observation de RENAULT (1898), une fillette en bas âge n'a guéri de son érysipèle qu'après incision de 150 abcès spontanés.

Quelquefois, ces abcès sont à l'origine de nouvelles vagues secondaires d'érysipèle, et on voit se succéder et alterner ainsi pendant plusieurs mois les vagues d'érysipèle ambulant et les abcès. (MILHIT et STEVENIN, 1916, et première observation d'ACHALME, 1892). Il est probable que, sous l'influence des sulfamides, cette forme clinique disparaîtra complètement. Et depuis la thèse de DELHOUME (1914), tout le monde est d'accord pour affirmer que « lorsqu'il y a formation d'abcès, l'enfant échappe presque toujours à la mort ». Mais nos réflexions nous ont amené à chercher ailleurs que dans la formation des abcès l'explication de la survie du nourrisson. Il y a, en effet, une considération qui paraît avoir échappé aux observateurs : la mort du petit érysipélateux est extrêmement rapide, du quatrième au septième jour de la maladie. Il est donc illogique de dire que les abcès — dont le plus précoce se forme rarement avant le dixième ou le douzième jour de la maladie — est le véritable facteur de la survie du nouveau-né.

Dans l'érysipèle ambulant, c'est la toxémie qui tue

l'enfant. Toute la gravité de l'érysipèle du petit réside dans les quatre ou sept premiers jours de la maladie.

2°) *Complications gangréneuses :*

Tout ce qu'on peut dire sur la gangrène de l'érysipèle a déjà été minutieusement exposé dans les nombreuses thèses qui figurent dans notre bibliographie. Nous nous limiterons, par conséquent, à quelques réflexions.

a) Il faut séparer, d'une part, l'érysipèle gangréneux à nécrose primitive, superficielle et sèche de la plaque de dermite, avec élimination par clivage; et, d'autre part, les complications gangréneuses de l'érysipèle avec leur trois périodes d'inflammation, de mortification, d'élimination des escarres, parfaitement décrites par JALAGUIER et par EMERY.

b) ACHALME, et depuis lui la majorité des auteurs, refusent une place à côté de l'érysipèle, au phlegmon diffus gangréneux de VELPEAU, car « ce serait vouloir forcer les analogies que de décrire le phlegmon diffus, comme une forme de l'érysipèle phlegmoneux ». (ACHALME, 1892).

Nous faisons néanmoins remarquer, avec ACHALME lui-même, avec DENUcé, avec EMERY, et surtout, récemment, avec MELENEY, que le streptocoque a une grande tendance à creuser sous la peau, à décoller celle-ci des plans profonds, et à y constituer des foyers de gangrène. En fait, il est loin d'être rare d'observer le phlegmon diffus parmi les complications de l'érysipèle. Pour cette raison, nous distinguons : des complications gangréneuses d'emblée, et des complications suppuratives compliquées à leur tour de gangrène. L'une et l'autre de ces formes est d'observation fréquente au cours de l'érysipèle.

c) Du point de vue anatomo-pathologique, Rous-

SEAU (1906) présente la gangrène du scrotum comme une « proche parente de l'érysipèle avec gangrène ». Pourtant les caractères donnés par cet auteur conviennent *point par point* à la gangrène de l'érysipèle du scrotum.

Nous dirons seulement que la lymphangite et la dermite streptococciques peuvent aboutir, soit séparément, soit ensemble, à la gangrène du scrotum. Toutefois, le diagnostic de l'érysipèle en cause est quelquefois difficile lorsque nous n'avons pas vu le malade dès le début de l'affection. Il en était ainsi dans notre observation.

d) Enfin, du point de vue du diagnostic, c'est surtout la localisation aux organes génitaux externes qui nous réservera des pièges. La syphilis, les autres infections en général, et même les gommes mycosiques devront être présentes dans notre esprit. Les causes d'erreur sont nombreuses: l'absence de la notion de l'érysipèle causal, l'inexistence d'autres signes de syphilis, la petitesse des parties ne permettant pas de bien délimiter les lésions, l'évolution souvent atypique, accumulent parfois les difficultés. D'autre part, même lorsque le diagnostic d'érysipèle est fait, il ne faut pas oublier que cette affection est loin d'être rare chez l'enfant hérédo-spécifique.

CHAPITRE IV

REFLEXIONS SUR LE DIAGNOSTIC ET LE PRONOSTIC DE L'ÉRYSIPELE DU NOUVEAU-NÉ ET DU NOURRISSON

I. — *DIAGNOSTIC.*

Le diagnostic positif ou différentiel de l'érysipèle est, en général, simple chez le nouveau-né.

Nous désirons seulement insister sur les affections qui appartiennent en propre au nouveau-né, ou qui, même sans lui appartenir à l'exclusion de l'adulte, peuvent quelquefois troubler le diagnostic.

Nous allons supposer que nous voyons l'enfant soit au début de la maladie, soit pendant l'évolution, soit un peu plus tard, à la période des complications.

A. — DIAGNOSTIC AU DÉBUT DE LA MALADIE.

Deux grands caractères permettent le diagnostic de l'érysipèle du bébé : *le début insidieux* de cette redoutable affection contraste notablement avec le début à grand fracas des autres maladies infectieuses, et en particulier des fièvres éruptives. Lorsqu'un nouveau-né présente des troubles sans caractères précis, il faut

penser à examiner avec soin toute la surface cutanée, et chercher *une rougeur sur un fond induré*.

Début insidieux et présence d'un placard rouge tuméfié qui va s'étaler rapidement, fixeront le diagnostic.

a) *L'érythème simple* ne repose pas sur un fond infiltré d'œdème, il n'a pas d'extension rapide, il a un siège électif : fesses, scrotum, vulve, plis articulaires. Il ne faut pas perdre de vue, cependant, qu'un érythème simple, en irritant la peau, laisse une porte ouverte au streptocoque. Le début de l'érysipèle au niveau d'un érythème fessier est signalé dans de nombreuses observations.

b) *L'urticaire, la maladie sérique*, rappellent quelquefois l'érysipèle; mais ces affections présentent plusieurs placards disséminés, à évolution simultanée; tandis que, dans l'érysipèle, il n'y a au début, le plus souvent, qu'une seule plaque rapidement ambulante. En outre, il existe la notion de l'étiologie.

c) *L'œdème de Quincke* débute brusquement et disparaît en quelques heures. Lorsqu'il débute à la face, il est très rapidement volumineux; il est en outre asymétrique : aucun de ces caractères ne convient à l'érysipèle.

d) *L'induration curable du nouveau-né et les bosses sérosanguines*. « Ces plaques rouges, nodulaires, surélevées, ne siègent qu'à des endroits exposés aux traumatismes obstétricaux ou aux flagellations. Elles n'ont pas d'extension périphérique ».

e) Enfin, les *bulles de pemphigus* pourraient quelquefois être prises pour des phlyctènes développées sur une plaque d'érysipèle, « surtout lorsqu'il y a autour de la bulle un peu de lymphangite ». (LEMAIRE).

Mais un examen attentif fait reconnaître les signes propres au pemphigus. Quelquefois, cependant, le pemphigus marche en profondeur et s'accompagne d'ulcération et de sphacèle du derme; mais, à moins d'association réelle avec l'érysipèle, il n'y a pas de plaque ambulante ni d'infiltration œdémateuse importante.

B. — DIAGNOSTIC AU COURS DE L'ÉVOLUTION.

a) *L'œdème mou du nouveau-né.* Les conditions générales dans lesquelles on l'observe sont identiques à celles de l'érysipèle: il s'agit le plus souvent d'enfants prématurés, d'un poids inférieur à la normale. L'œdème des nouveau-nés et l'érysipèle tout comme lui, peuvent rester localisés à certains segments du corps: ou se généraliser. Toutefois, l'œdème mou ne s'accompagne pas de douleur ni de fièvre, il est blanc, étendu; il fait le godet sous la pression du doigt; tandis que l'œdème de l'érysipèle est moins étendu, plus résistant; il est rouge et ne fait pas de godet.

Ces signes différentiels peuvent faillir dans certains cas. Tout d'abord, nous avons rappelé que l'œdème de l'érysipèle persiste souvent chez le nouveau-né beaucoup plus longtemps que la rougeur, ce qui constitue une première cause d'erreur chez les enfants vus pour la première fois à ce moment.

Il existe, en outre, une forme blanche d'érysipèle du nouveau-né décrite par PICHON, avec évolution à bas bruit, fièvre très irrégulière, œdème erratique. On admet que l'œdème distend l'éruption érysipélateuse, qui est alors peu visible.

Dans les cas difficiles, le diagnostic est établi par la recherche d'un liseré rose périphérique discret, des placards de desquamation plus ou moins cachés, du streptocoque dans la sérosité, etc...

b) *Le sclérème*, ou œdème induré : la coloration de la peau est un des meilleurs éléments de ce diagnostic : dans le sclérème, la peau est dure, pâle, marbrée et froide. En outre, le sclérème commence par les membres inférieurs et respecte l'abdomen et l'ombilic; tandis que l'ensemble de ces signes ne s'observe presque jamais dans l'érysipèle. Quelquefois cependant, le sclérème s'accompagne d'une coloration rouge plus ou moins intense, et peut imposer pour un érysipèle. Mais « le sclérème s'accompagne d'algidité, tandis que l'érysipèle tend à développer un mouvement fébrile ». (HERVIEUX) Parfois cependant, l'érysipèle débute au niveau d'une plaque de sclérème.

c) *L'eczéma* paraît constituer un des écueils les plus fréquents du diagnostic. Il se développe souvent chez des nourrissons d'aspect floride, gras et bien nourris. C'est une affection relativement rare avant le deuxième mois de la vie. L'eczéma débute généralement à la face (DEBRÉ, 1938), par de la rougeur et de la chaleur siégeant au front ou en pleine pommette. Il a une tendance très lente à envahir le reste du corps. Les oreilles sont respectées. Il n'y a pas de troubles généraux. La mort est rare, ne survient que tardivement par cachexie. L'eczéma pâlit et s'efface lors des poussées fébriles ou des maladies intercurrentes, alors que l'érysipèle s'aggrave lors des maladies intercurrentes.

d) *La dermatite exfoliatrice de Ritter*. — C'est une affection très rare; elle apparaît dès les premiers jours de la vie par une éruption de grosses bulles, suivie de larges desquamations de la peau.

e) *L'érythrodermie desquamative de Leiner-Mousus* se présente sous forme de plaques rouges, circulaires, squameuses, assez comparables à l'érysipèle erratique. Ces plaques se réunissent en formant une surface uniforme, rouge, luisante, sans suintement.

Comme l'érysipèle, la lésion envahit le tronc, les membres, la face, et finit par desquamer. Mais l'état général est moins touché, l'infiltration d'œdème est moins importante; la survie est habituelle. En outre, cette affection survient chez des enfants antérieurement atteints d'eczéma séborrhéique.

C. — DIAGNOSTIC A LA PÉRIODE DES COMPLICATIONS.

Les complications digestives, pulmonaires, nerveuses de l'érysipèle n'ont rien de particulier. Elles proviennent en général des germes associés au streptocoque au cours de l'érysipèle. En cas de complications gangréneuses ou suppuratives, la notion de l'érysipèle initiale est capitale.

a) *Les complications suppuratives :*

Comme le font remarquer MILHIT et STEVENIN (1911), la connaissance de l'érysipèle échappe souvent au médecin appelé trop tard : son attention n'est attirée que par la présence d'un ou plusieurs petits abcès qui récidivent, qui se reproduisent à distance, qui évoluent séparément un ou plusieurs par semaine ou par mois.

A cette phase de la maladie, il faut penser aux staphylococcies avec ou sans terrain diabétique.

Il faut réunir le plus grand nombre de données; rechercher le streptocoque dans les abcès, où il se cache souvent derrière un écran d'associations microbiennes; fouiller dans les antécédents et se faire préciser la date d'apparition et l'enchaînement évolutif des accidents.

Certaines localisations des abcès peuvent faire craindre une ostéomyélite : la radiographie rend alors de grands services, comme dans notre observation.

Certains abcès, enfin, prennent une allure froide : le diagnostic d'avec la tuberculose, ou même plus rarement des mycoses, se fait par les recherches bactériologiques courantes.

b) *Les complications gangréneuses :*

Nous étudierons seulement le cas le plus fréquent et le plus difficile : celui de la gangrène du scrotum.

Un petit malade vu pour la première fois après la chute du sphacèle, peut être pris pour un syphilitique : l'état général déficient, l'aspect local des lésions, peuvent nous conduire à l'erreur, lorsque nous n'avons pas tous les éléments du diagnostic.

Dans le cas de gangrène d'érysipèle, les lésions remontent à peu de temps ; le processus a une évolution ultra-rapide ; il s'accompagne de phénomènes généraux graves, presque toujours la gangrène aboutit à la mort. D'autre part, il n'existe pas, par ailleurs, de signes de syphilis. Il faut néanmoins se méfier des associations malades, et de l'érysipèle survenant chez un hérédo-syphilitique discret. Ce diagnostic est alors délicat. Il faut rechercher patiemment les signes de syphilis congénitale et observer les parents. Dans un cas de FOURNIER, il n'existait, en dehors de la localisation au scrotum, qu'une gomme de la voûte du palais.

Il existe des cas, heureusement exceptionnels, où le diagnostic est réellement difficile. La gomme primitive du testicule, très rare à l'état isolé chez le bébé, peut se ramollir, s'ouvrir à la peau avec large destruction du sac scrotal. Lorsque le petit est présenté à ce moment au médecin, toute une foule de circonstances peuvent contribuer à nous laisser dans le doute.

Chez l'adulte, il est facile de reconnaître que la lésion vient de la profondeur, que le testicule a été le premier atteint, tandis que dans la gangrène de l'érysipèle, la lésion est superficielle et laisse, en gé-

néral, indemnes les testicules. Dans la gomme syphilitique, la lésion est unilatérale, « la destruction du scrotum n'est pas globale, elle reste localisée au côté du testicule atteint, et la plus grande superficie du scrotum est ménagée ». (EMERY) D'autre part, il est généralement facile de mettre en évidence tous les signes de la syphilis.

Chez l'enfant, par contre, l'aspect des lésions est quelquefois déconcertant, les bords de la plaie sont taillés à l'emporte-pièce; dans la bouillie purulente du fond de la plaie, l'atteinte du testicule est difficile à apprécier. La petitesse du scrotum et l'étendue des lésions se trouvent en désaccord et il est difficile de dire si la lésion initiale siégeait d'un seul côté, ou bien si elle était d'emblée bilatérale.

La notion de l'érysipèle peut être minime, réduite seulement à la constatation d'un petit placard érythémateux dans le voisinage. Les parents, enfin, comme le petit lui-même, peuvent apparaître indemnes de syphilis.

Néanmoins, si l'état général n'est pas très touché, si l'évolution des lésions paraît torpide, on serait en droit de poser le diagnostic de syphilis, car ces deux signes cadrent mal avec la haute gravité habituelle du processus d'érysipèle chez le nouveau-né. Il faut s'entourer de toutes les recherches cliniques et expérimentales et, au besoin, soumettre l'enfant à l'épreuve du traitement.

II. — PRONOSTIC.

Jusqu'en 1935, le pronostic de l'érysipèle du nourrisson était toujours resté extrêmement grave, sauf dans le cas de complications suppuratives.

La précocité de la mort, comme nous l'avons fait remarquer, est fonction du degré d'intoxication, suivant la virulence initiale du streptocoque. « Si le délai de 4 à 5 jours est dépassé, on peut toutefois garder un espoir de guérison, car ce retard de la mort indique une certaine résistance ». (ACHALME, 1892). A l'interprétation d'ACHALME, nous ajoutons la notion d'une virulence atténuée initiale du microbe.

Habituellement, on peut pronostiquer l'approche de la mort si les trois circonstances suivantes se trouvent réunies :

1°) Aggravation brusque de l'état général, avec chute du poids, hyperthermie ou, au contraire, hypothermie, accentuation de la diarrhée et des vomissements.

2°) Extension des lésions locales.

3°) Apparition ou aggravation des complications.

a) *L'état antérieur de santé* joue un rôle très important dans le pronostic de l'érysipèle. La débilité congénitale, même si l'enfant est né à terme, les tares, les troubles gastro-intestinaux, les maladies intercurrentes aboutissent à l'aggravation du pronostic.

Mais même chez le nouveau-né en parfaite santé jusque-là, l'érysipèle est très grave en-dessous du troisième mois de la vie.

b) *L'âge de l'enfant*. Tous les Auteurs sont d'accord sur l'importance de ce facteur : TROUSSEAU, VARIOT signalent une mortalité de 100 % pendant le premier mois de la vie. Entre les deuxième et troisième mois, MARFAN (1917) signale une mortalité de 95 %. Ce n'est qu'à la fin du troisième mois que le pronostic s'améliore et tend à se rapprocher du cas de l'adulte.

« Une infection est d'autant plus grave qu'elle affecte un enfant plus jeune ». (CATHALA et CHABRUN, 1934).

c) *Le siège initial.* L'érysipèle ombilical forme l'érysipèle type obstétrical du nouveau-né. TROUSSEAU insistait sur la localisation ombilicale, mais surtout sur l'âge du petit : « Quand il survient dans les 15 ou 20 premiers jours de la vie, l'érysipèle est fatalement mortel ».

Chez le vieillard, le pronostic s'aggrave en fonction du nombre d'années. Inversement, chez le nouveau-né, plus on approche de la naissance, plus la maladie est grave, et ce facteur est beaucoup plus important que la localisation ombilicale. Quelquefois, même, il y a pénétration du microbe par la plaie ombilicale, guérison de cette plaie, mais lymphangite secondaire avec érysipèle et gangrène à distance. (Observations de ROUSSEAU, 1906).

Le seul fait à retenir est que l'érysipèle ombilical expose davantage le petit à la péritonite et à l'ictère.

d) *Les facteurs anatomiques locaux* ne sont pas uniformément favorables à l'érysipèle dans tout le corps. Suivant les cas, la localisation de l'érysipèle aggrave ou améliore le pronostic, même en dehors du siège ombilical : rappelons avec ACHALME (1892) que :

1°) plus le derme est épais et le tissu serré,

2°) plus la couche papillaire est distante de la couche adipeuse sous-cutanée,

3°) moins cette couche adipeuse est développée, et plus l'érysipèle aura tendance à limiter son extension et à se terminer par résolution simple.

Ces conditions anatomiques fixées par ACHALME nous permettent de prévoir le mode d'évolution, et même les complications de l'érysipèle : partout où les conditions ci-dessus ne se trouvent pas réalisées, l'érysipèle aura tendance à s'étaler et à provoquer des complications phlegmoneuses ou gangréneuses :

1°) Les complications gangréneuses s'observent dans les régions où le tissu cellulaire présente une grande laxité : l'infiltration d'œdème gêne la circulation, favorise l'infection et réalise ainsi les deux processus habituels de la gangrène (paupières, scrotum, pénis, pli du coude, etc...).

2°) Les complications phlegmoneuses sont particulièrement fréquentes là, où le tissu sous-cutané est abondant et se trouve presque directement en contact avec la couche sous-papillaire du derme (face antérieure de la cuisse, par exemple) .

e) *L'étendue des lésions.* En comparant entre elles les observations publiées dans une trentaine de thèses, nous avons remarqué que la guérison de l'érysipèle est constante, lorsque la plaque se localise et ne prend pas une trop large étendue. Quel que soit le siège initial, ombilical ou autre, et même si la gangrène survient, le pronostic reste favorable si la placard d'érysipèle n'a pas envahi une trop large surface. Les observations d'EMERY (1896), de FOURRÉ (1899), de LEMAIRE (1893) sont particulièrement démonstratives à cet égard. Nous avons proposé d'expliquer ce fait par l'intoxication grave, qui résulte de l'atteinte de surfaces trop larges et qui tuent rapidement l'enfant.

La constatation initiale de plaques ayant une faible tendance à l'extension, nous permet un pronostic favorable, et beaucoup plus précoce qu'après la constatation tardive des abcès, alors que l'enfant a déjà traversé la plus haute période de gravité.

f) *Le mode d'alimentation* doit être considéré parmi les éléments du pronostic. MARFAN (1917) écrit que « le pronostic est toujours plus mauvais chez l'enfant privé du sein ». M. le Professeur LEREBoullet (1937) insiste beaucoup pour que l'enfant soit maintenu au sein toutes les fois que cela est possible. On

met ainsi l'enfant dans de meilleures conditions de résistance.

g) *L'état général.* Le degré de résistance de l'enfant permet tantôt un bon, tantôt un mauvais pronostic. Un des meilleurs tests d'appréciation nous est fourni par la courbe du poids.

h) *L'apparition des complications.* Les suppurations bien collectées amènent constamment une détérioration de l'état général.

Les complications gangréneuses, par contre, au moment de leur apparition, aggravent sérieusement l'état général et assombrissent le pronostic. Mais dès l'élimination de l'escarre, le pronostic peut s'améliorer, même si les testicules sont mis à nu et que les lésions mettent quelques semaines à régresser.

i) Il faut enfin tenir compte de *la virulence initiale du germe et de sa provenance.* Ce facteur nous paraît extrêmement important. Sur 30 cas d'HERVIEUX (1856), la mort est survenue d'emblée, avant toute complication, dans 23 cas, alors que la plaque évoluait encore. La constance d'une mort précoce doit être, au moins en partie, imputée à la virulence initiale du germe.

j) *La faiblesse du terrain atteint constitue l'élément essentiel du pronostic.* Le nouveau-né se défend très mal du streptocoque. Nous ne ferons que répéter les explications d'ACHALME en disant que jusqu'au troisième mois de la vie, le pouvoir phagocytaire du nouveau-né est faible, la mobilisation des histiocytes tardive et incomplète. Ajoutons que ce terrain, déjà faible par lui-même, peut être encore plus affaibli par d'autres affections, lorsque l'érysipèle fait son apparition.

L'énorme pullulation du streptocoque chez le nouveau-né est rendue possible par la faible importance de la phagocytose. Facteurs microbiens, faiblesse du terrain atteint constituent les deux éléments essentiels de la gravité du pronostic.

B. — LE PRONOSTIC EN FONCTION DES TRAITEMENTS MODERNES.

La meilleure façon, pour apprécier d'une façon globale l'influence des sulfamides sur le pronostic de l'érysipèle, consiste à examiner les courbes de mortalité avant et après 1935.

Dans les observations anciennes, antérieures à 1880, la mortalité avoisine 100 %. Quelques guérisons sont signalées de loin en loin, toujours dans les mêmes conditions (suppurations), comme le fait remarquer DELHOUME (1914).

En 1889, CHEVÉ signale 3 guérisons sur 12 cas.

En 1909, HUTINEL et DARRÉ : 6 guérisons sur 44 cas.

En 1914, DELHOUME : 4 guérisons sur 38 cas.

En 1917, MARFAN : mortalité de 95 %.

En 1926, ROGER : 4 guérisons sur 36 cas soignés en 12 ans.

En 1933, Mme CACHERA : 1 guérison sur 11 cas.

En tenant compte du nombre des cas publiés, nous pouvons établir le schéma suivant :

1°) Travaux publiés avant 1880 :

a) Mortalité globale de 99 %.

b) Fréquence énorme de la maladie.
Moyenne: 59 cas par auteur.

2°) Travaux publiés entre 1883 et 1935 :

a) Mortalité globale de 75 à 95 %.

b) Diminution progressive du nombre des cas. Moyenne: 1 à 10 cas par auteur.

3°) Travaux publiés depuis 1935 :

a) Mortalité moyenne de 1 à 3 %.

b) Renforcement de l'efficacité des mesures prophylactiques. Moyenne des cas observés: 1 à 5 par auteur.

Ces renseignements généraux nous font mieux estimer l'opinion de MM. LEREBoullet, GAVOIS, BERNARD qui, dès 1936, écrivent : « Le pronostic sombre de l'érysipèle du nouveau-né a été complètement transformé à la suite du traitement par la sulfamido-chrysoïdine.

En publiant dans sa thèse l'observation de ces auteurs, SCHWARTZ (1937) écrit: « On peut affirmer que sans la sulfamido-chrysoïdine, cet enfant serait mort rapidement ».

Plus récemment encore, BLISS et LONG (1939) remarquent que : « Tous les auteurs ont été impressionnés par l'efficacité des sulfamides, chez les enfants érysipélateux comme chez les personnes âgées ».

Non seulement le pronostic général, mais aussi le pronostic local des complications a pu être amélioré. Remarquant la brusque amélioration produite dès la première application de poudre de 1.162 F dans une gangrène d'érysipèle du scrotum, M. LEMIERRE constate que cette amélioration a été « telle que nous n'en avions jamais vu précédemment ».

De 1931 à 1935, SNODGRASS observe une mortalité de 7,9 % par érysipèle (adulte ou enfant, sans distinction). Dès l'introduction des sulfamides, sur 261 malades, la mortalité tombe à 2,3 %.

Pour CORDELLÉ et PENICHOT (1939), la mortalité du nouveau-né par érysipèle est passée de 50 % aux environs de 0 % par l'emploi des sulfamides. Sur 55

observations chez le nouveau-né, ces auteurs constatent un seul décès.

Les observations de M. HUGUENIN (1935) sont tout à fait remarquables : les observations LXIX et LXX nous intéressent particulièrement, car il s'agissait d'enfants de moins de trois mois qui ont guéri rapidement et sans suppuration, malgré un état général très mauvais. Dans les autres cas de M. HUGUENIN, bien qu'il s'agissait d'enfants ayant déjà dépassé le troisième mois de la vie, on ne peut pas s'empêcher d'admirer la rapidité d'action et la haute efficacité du remède, même chez des enfants athrepsiques : dans l'observation LXVI, la situation paraissait désespérée.

Signalons encore les 8 observations de MEYER-HEINE (1935), très graves, d'enfants athrepsiques où la gangrène du scrotum paraissait imminente et fatale; en enrayant la progression du placard d'érysipèle, le médicament a agi véritablement à titre préventif de la gangrène du scrotum.

Enfin, dans les 10 premières observations de GME-LIN (1935), le résultat est nettement favorable et la publication de cet auteur a été à l'origine de l'application des sulfamides aux nouveau-nés.

Il faut tenir compte aussi des capacités de résistance de l'organisme. Lorsque celles-ci sont complètement abolies, la médication reste sans action. Il existe, en outre, des cas d'interprétation difficile : sur 10 observations récentes de WALTHER et NORDMANN, on remarque un échec partiel du Rubiazol : contrairement au cas habituel, l'élément dermique n'a pas été influencé, mais l'enfant a tout de même guéri sans troubles graves de l'état général. En l'absence d'une autre explication de ce cas, nous ne pouvons nous empêcher de faire un rapprochement entre cette constatation et la notion d'érysipèle non streptococcique que nous avons signalées au Chapitre II.

Pour LACOMME et COEN (1937), l'affection n'est plus mortelle, et même elle n'est plus grave. Un seul échec paraît avoir été observé jusqu'à présent : c'est l'absence de prévention des complications suppuratives.

De cet exposé, nous pouvons conclure que l'emploi des sulfamides a amélioré, chez le nouveau-né, le pronostic vital, le pronostic local, et, dans une large mesure, aussi le pronostic des complications, à l'exception toutefois des complications suppuratives.

DEUXIEME PARTIE

CHAPITRE I

TRAITEMENTS GENERAUX DE L'ERYSIPELE AVANT LA CONNAISSANCE DES SULFAMIDES

I. — PROPHYLAXIE — HYGIENE — ALIMENTATION

Le rôle joué par la prophylaxie paraît quelquefois négligé. Il faut néanmoins rappeler que la prophylaxie a été, jusqu'en 1935, la seule arme véritablement efficace: l'énorme fréquence de la maladie a commencé à régresser à partir du moment (1880) où les découvertes bactériologiques ont permis une application systématique des mesures préventives. Nous sommes déjà loin des anciennes descriptions basées sur l'observation de trente-cinq cas (HERVIEUX), de quarante-trois cas en une seule épidémie (MEYNET), de seize cas en quelques jours (FUALDES 1872). La raréfaction de la maladie n'a été progressive qu'à partir des découvertes de DOLENS et PASTEUR (1880) et de FEHLEISEN (1882).

Parmi les mesures les plus efficaces, rappelons seulement l'asepsie de l'accouchement, le pansement du cordon, la surveillance des seins maternels, l'isolement

des enfants malades, la séparation *des enfants sains de leurs mères malades*. Ce dernier point paraît encore le plus délicat. En principe, toutes les fois que cela est possible, tous les auteurs, et en particulier M. LEREBoullet, exigent que l'enfant soit allaité par sa mère. Il va de soi, cependant, qu'une mère trop malade (septicémie puerpérale, érysipèle des seins), doit s'abstenir de l'allaitement jusqu'à sa guérison. Lorsque l'allaitement par la mère est impossible, il faut s'efforcer de conserver au petit les bénéfices du lait de femme. Dans les mêmes conditions, il sera toujours plus recommandé de laisser *l'enfant érysipélateux au sein de sa mère que de le sevrer*. Le sevrage est, en général, funeste au moment où l'enfant a le plus grand besoin du lait de sa mère.

Un soin tout particulier doit être apporté aux cas de lymphangites des nourrices ou des mamans qui peuvent déterminer sournoisement, comme dans notre observation, la contagion du nouveau-né.

La question des bains mérite encore de retenir notre attention. Par crainte de l'érysipèle ombilical, BAR conseillait d'éviter les bains du nouveau-né jusqu'à la cicatrisation de la plaie ombilicale. Avec les précautions habituellement prises dans les maternités, le risque d'apport du streptocoque par le bain est négligeable. Dans la pratique de ville, par contre, il faut savoir s'adapter aux circonstances : le bain sera permis ou contre-indiqué suivant le milieu et le degré d'hygiène constaté au foyer.

Les soins généraux, enfin, ne doivent jamais être négligés chez le petit érysipélateux : désinfecter la bouche et le nez, repérer et inciser au moment opportun les abcès, toucher les phlyctènes et les bulles à l'alcool iodé, s'abstenir des antithermiques, donner les médications appropriées avec indications particulières : tonicardiaques, insuline, extraits hépatiques ou cortico-surrénaux, etc.

II. — LES AGENTS PHYSIQUES

A. — *Les applications brutales, le fer rouge et les saignées locales* étaient jadis le seul traitement connu.

B. — *Les compresses glacées* conservent encore une certaine faveur dans quelques pays. VIDALA, SQUASSI et FISCH (1938) les associent au traitement sulfamidé. Chez le nouveau-né, les applications glacées sont à rejeter. Le développement incomplet de la thermorégulation doit faire craindre, chez le tout-petit, les méfaits du froid.

C. — *L'oxygène* agit à la fois comme agent physique modificateur et comme agent chimique anti-infectieux. Son association aux sulfamides est très recommandable chez le nouveau-né. PAISSEAU et VILLEY (1939) conseillent l'oxygénothérapie, en particulier lorsqu'on peut craindre la méthémoglobinémie et l'anémie. Cette indication nous paraît particulièrement appréciable lorsque l'évolution de l'érysipèle ou les complications exigent, chez l'enfant, la prolongation du traitement sulfamidé.

D. — *L'actinothérapie de l'érysipèle* a été signalée presque en même temps que l'emploi des sulfamides. Un auteur brésilien, DE MAGALHALS (1915), paraît avoir été le premier à employer les R. X. dans le traitement de l'érysipèle, ayant remarqué la guérison rapide de cette affection au cours d'un traitement chez une personne cancéreuse.

Aux rayons X a succédé rapidement l'emploi des ultraviolets: CARL (cité par HEGLER 1934), UDE (1929) emploient la lampe à vapeurs de mercure à 20 cm. de la plaque érysipélateuse, le champ irradié dépassant

de 2 à 3 cm. les limites de la plaque. Les doses employées sont: deux fois la dose érythème pour l'adulte; une fois et demie pour l'enfant. Une seule application suffit en général, d'après ces auteurs; mais on peut la répéter sans accidents.

Une indication très particulière des U. V. existe en cas d'érysipèle survenant chez les enfants chétifs et rachitiques. C'était le cas de notre observation et nous lui avons appliqué une dizaine de séances courtes, espacées et progressives.

HILLARD et WILLIS (1939) déclarent « qu'ils ont été très impressionnés par les résultats excellents obtenus dans plusieurs cas soumis à leur surveillance ». Parmi les effets observés, ils retiennent:

1°) L'augmentation de la résistance locale à l'action sensibilisatrice des bactéries. 2°) l'effet sur les nucléoprotéines des bactéries, sans que toutefois on puisse envisager cette action comme une propriété germicide. 3°) la super-activation des phagocytes. 4°) l'effet physique, inflammation et érythème « qui paraît agir comme une contre-irritation continuelle ». 5°) enfin, ils retiennent la sensibilité très grande du nouveau-né aux rayons ultra-violet.

Un fait a retenu notre attention: dans presque tous les travaux que nous avons consultés, *il paraît nécessaire d'arriver jusqu'à l'effet érythème pour obtenir un résultat favorable*. D'autre part, nous avons retenu la super-activation des phagocytes. Nous en concluons qu'on peut, dans une certaine mesure, comparer le mécanisme d'action des ultra-violets à celui des abcès de fixation: renforcement des défenses organiques du nouveau-né, atténuation de la virulence des germes.

Dans leur ensemble, cependant, les résultats sont beaucoup moins favorables que ceux des sulfamides.

A choisir entre l'actinothérapie et la chimiothérapie, WORMS et DAUM préfèrent donc cette dernière.

En conclusion, nous retiendrons l'emploi de l'oxygénothérapie et des ultraviolets comme des adjuvants très précieux du traitement sulfamidé, tout particulièrement recommandables chez le nouveau-né, pour renforcer ses défenses leucocytaires et lutter, d'autre part, contre l'anémie.

III. — LES ANTISEPTIQUES

Nous nous bornerons à un simple rappel des thérapeutiques tour à tour essayées et abandonnées.

TROUSSEAU appliquait des lotions sur la plaque, au pinceau, avec une solution de camphre et de tanin à l'éther.

HAYEM préconisait l'emploi de l'acide phénique en badigeonnages; et TALAMON, en pulvérisations.

VARIOT préférait la soubaline (onguent ichtyoié sur la plaque, et onguent napolitain au pourtour).

BRETON introduit, en 1904, l'emploi du collargol qui reste encore à la mode, sous la forme de pommade. On ne fait plus les incisions autour de la plaque, suivies d'application de collagrol, conseillées par GUINON (1913).

Méthode de JUHEL-RENOY: on badigeonne la plaque, quatre fois par jour, avec un mélange à parties égales de guta-percha, chloroforme et ichtyol.

Plus en vogue est restée l'application d'iode, soit sous la forme de teinture, comme le voulait BARD (1914), ce qui a souvent l'inconvénient d'être caustique, soit, ce qui est plus favorable, sous la forme d'alcool iodé à 1 % comme le recommande M. LEREBoullet.

Le nitrate d'argent a été conseillé par LABBÉ et de

LARMINAT (1920) en solution aqueuse à 4 %, appliquée toutes les quatre heures.

L'acide picrique à 5 % ; le bleu de méthylène à 5 % ; la solution éthérée de sublimé à 1 % ; la thérébenthine (HIRTZMANN, 1926) ; le mercurochrome (ELRIDGE, 1927) ; la trypaflavine (LEVISON, 1932), le sulfarsénol (BARDE, 1935), sont de moins en moins employés.

Nous pouvons encore aujourd'hui écrire de ces divers traitements ce que constatait déjà en 1914 DELHOUME: « Aucun de ces traitements ne peut assurer sans contester la guérison. »

Il existe cependant un traitement qui mérite d'être retenu, c'est celui des complications gangréneuses de l'érysipèle par les lavages et pansements au permanganate de potassium en solution d'abord au 1/8.000^e, puis au 1/4.000^e « C'est le seul traitement auquel nous nous sommes rapidement bornés, et nous n'avons eu qu'à nous en féliciter. » (M. LEMIERRE, 1935).

Rappelons enfin le traitement des pansements à la glycérine, qui a donné des résultats dans les gangrènes par germes associés au streptocoque.

En résumé, nous nous rappellerons de l'alcool iodé, du permanganate et de la glycérine pour les cas où nous n'aurions pas de sulfamides à notre disposition.

Avant de finir ce paragraphe, nous désirons attirer l'attention sur les précautions d'emploi des poudres inertes, talc ou autre, dans la toilette des enfants érysipélateux. Ces poudres inertes peuvent contribuer à disséminer le microbe autour des malades. Signalons dès à présent le grand avantage de les remplacer, ou au moins de les associer aux poudres sulfamidées destinées à cet usage.

IV. — LES TRAITEMENTS BIOLOGIQUES

1°) *L'abcès de fixation.* — L'abcès est le témoin de l'atténuation initiale du microbe. C'est pourquoi l'abcès artificiel n'a pas une action absolument analogue à celle de l'abcès spontané. Schématiquement nous pouvons écrire: abcès spontané = atténuation primitive du microbe.

abcès artificiel = atténuation secondaire et inconstante du microbe.

L'abcès artificiel n'agit pas en fixant les microbes, puisqu'il reste assez souvent stérile, mais par l'afflux leucocytaire déterminé, il exalte le pouvoir phagocytaire dans l'organisme tout entier et il en résulte l'atténuation secondaire du germe.

Bien que de moins en moins employé, la méthode de FOCHIER est, par elle-même excellente dans les streptococcies. L'âge si tendre du nouveau-né ne contre-indique pas l'abcès dit de fixation. A l'état spontané, la nature fabrique des abcès qui sont favorables au nouveau-né. Il était donc logique de penser à reproduire artificiellement le phénomène. Malheureusement l'évolution de l'érysipèle est si rapide chez l'enfant que l'abcès de fixation n'a pas le temps d'exercer son action favorable. C'est l'objection capitale que nous trouvons à la thèse de DELHOUME (1914).

Nous rapportons ces notions surtout en raison de leur intérêt doctrinal.

2°) *Vaccinothérapie et Bactériophages.*

La vaccinothérapie agit en somme d'une façon analogue à celle de l'abcès artificiel, avec en plus, la pré-tention d'une immunisation spécifique ou polyvalente, suivant les microbes employés.

Les vaccins les plus employés ont été celui de l'Institut Pasteur, le lysovaccin de Duclou et les bouillons-vaccin de LELBET. Les résultats sont très inconstants.

Chez l'enfant, BOLDIN et THIERRY (1921) ont signalé quelques succès par le propidon. Ils n'ont observé aucun pouvoir préventif. Après un moment de vogue, ces thérapeutiques sont abandonnées.

De son côté, DEFOULLOY (1932) marque les résultats décevants de l'emploi du bactériophage.

3°) *Protéinothérapie.*

La prothéinothérapie comprend plusieurs méthodes : hémothérapie de KAISER, injection de lait. antigène Omnadin, etc... Ces diverses thérapeutiques agissent en excitant la phagocytose et en modifiant le milieu humoral.

L'injection de lait dans l'érysipèle du nouveau-né a été étudiée par FARJOUX (1923) dans sa thèse inaugurale (Lyon).

De la sérothérapie spécifique on est passé à la sérothérapie non spécifique, et de là à la protéinothérapie générale par peptones, protéines microbiennes et finalement, par le lait.

« Les résultats obtenus chez l'adulte ne sont pas très démonstratifs. Par contre, dans trois cas d'érysipèle du nouveau-né, habituellement si grave, trois injections à doses croissantes (1/2 cc.; 1 cc.; 1 cc. 1/2) ont amené la guérison. Dans le premier âge, la méthode mérite d'être tentée. » (WORMS et DAUM).

4°) *Anatoxiothérapie.*

Comme pour les autres vaccinations antistaphylococciques et antistreptococciques, l'association sulfamide-

anatoxine, à l'inverse de l'adulte, ne promet pas un résultat appréciable chez le nouveau-né.

5°) *Sérothérapie et méthodes similaires* (transfusion, immunotransfusion, association avec les sulfamides).

A) *Résultats de la sérothérapie isolée.*

La sérothérapie, en applications générale ou locale (MONTEL, 1920), promettait beaucoup, d'abord sous la forme de sérum monovalent, et plus tard, de sérum polyvalent. Néanmoins, la diversité des races de streptocoques limite les succès. Pour cette même raison, on obtient en général, des résultats plus constants par l'immuno-transfusion avec vaccination du donneur par les germes isolés du malade. Malheureusement les cas les plus graves, auxquels cette méthode s'applique spécialement, sont aussi les plus rapides : la mort du nouveau-né est quelquefois foudroyante et ne permet pas la mise en œuvre de cette thérapeutique.

Pour apprécier les résultats généraux de la sérothérapie de l'érysipèle, nous nous rapportons au travail considérable d'ELEY (1930). Cet auteur a réuni une documentation très vaste comprenant plus d'un millier d'observations dans divers pays, et trente-trois cas personnels d'enfants traités par cete méthode. Après une étude minutieuse des faits, ELEY conclut que « la mortalité du nouveau-né par érysipèle n'a été diminuée d'une façon très sensible ni par la sérothérapie, ni par les autres méthodes ». Parmi les facteurs les plus fréquents d'échecs, ELEY retient surtout l'absence de précocité du traitement. Il estime que, pour réussir, il faut intervenir « dès les cinq premières heures de la maladie ». On observe alors une amélioration très nette de l'état général, bien que les plaques continuent leur progression. Il n'est pas sans in-

térêt d'enregistrer ce mode d'action et ces résultats pour les comparer avec la sulfamidothérapie.

B) Sérothérapie et sulfamides.

En l'absence de tout anticorps spécifique, le sang humain complet est actif in vitro sur les streptocoques d'une culture mise en présence de corps sulfamidés: les streptocoques s'agglutinent et sont aussitôt phagocytés et réellement tués. (LEFONS et MANGIARACINE (1938). De cette découverte, LOVENTHAL, BERLIN et WURGBURG (1939) concluent que les deux agents thérapeutiques, drogue et antisérum, sont complémentaires et que, par déduction, leur action et l'efficacité des deux à la fois devraient être plus grandes que chacune d'entre elles isolément.

Au fait, FLEMING (1938) a montré in vitro que l'addition de sérum immunisé augmente l'action des corps sulfamidés. LYONS et MANGIARACINE ont obtenu des résultats favorables par l'application de sérothérapie lorsque les microbes persistent dans l'organisme après administration de sulfamides.

Il a été signalé quelques cas où le traitement sulfamidé restant sans action appréciable sur l'élément septicémie: dans ces cas, l'association sérum-sulfamide paraît tout à fait indiquée.

A cette indication capitale, il convient d'ajouter une deuxième formulée par LOVENTHAL et ses collaborateurs et fondée sur des faits expérimentaux: *lorsqu'on intervient tardivement et que les animaux sont déjà très malades, ni le sérum seul, ni les sulfamides administrés séparément, n'arrivent plus à produire la guérison. Mais l'action combinée des deux thérapeutiques permet de ressaisir quelques cas.*

MEYER (1938), recommande l'emploi simultané de sulfamides et de sérothérapie: certains sérums peu actifs par

eux-mêmes deviendraient très efficaces une fois combinés à certains corps sulfamides. A. BERTRAND (de Lille, 1938) a fait connaître des observations de septicémies streptococciques très graves, où l'association de sérum et de sulfamides s'est avérée particulièrement heureuse.

Il est néanmoins nécessaire de s'abstenir de généralisation hâtive: l'association des deux thérapeutiques ne serait pas toujours désirable. PASSEDOUET et VAISMAN (1939) écrivent, en effet, que « la copulation sous forme d'azoïque des protéines de sérum antipneumococcique d'une part, des dérivés phényliques sulfurés (paraamine phényl sulfamide, sulfoxyde, sulfone) d'autre part, *supprime totalement les propriétés préventives et curatives des anticorps spécifiques* ».

CHAPITRE II

PROPRIETES GENERALES DES SULFAMIDES ET CORPS SIMILAIRES

I. — COMPOSITION CHIMIQUE

A. — LES SULFAMIDES AZOIQUES (MATHIEUX 1937, DUREL 1937-40, etc.).

1°) *Caractères*: Ce groupe est caractérisé par la présence dans sa formule de deux azotes unis entre eux par une double valence — N = N —

Le support de cette union est tantôt le groupement phényl C⁶ H⁵, tantôt le groupement benzène C⁶ H⁶.

2°) *Principaux corps*:

a) Sulfamido-chrysoïdine = Prontosil.

b) Carboxy-sulfamido-chrysoïdine = Rubiazol.

c) Sel disodique de l'acide 4-sulfamido-phényl-azonaphtol 1 acétylamino 7 disulfonique = Prontosil soluble.

B. — LES SULFAMIDES NON AZOIQUES (DUREL 1940, LACHAUX 1940, etc.).

1°) *Caractères* : Présence dans leur formule du

noyau paraaminobenzène sulfamide, donnant, par adjonction ou par substitution, divers corps dérivés.

2°) *Principaux corps:*

a) Le corps fondamental: para-aminobenzène sulfamide.

En France: 1.162 F, Septoplix, Néococcyll, Lyso-coccine, Bactéramide, Sulfamide, etc.

b) Dérivés par atteinte du radical amine aromatique:

1. Les azoïques précités (dérivés diazotés).
2. Le 46 R. P. = Septazine (dérivé benzylé).
3. Le 38 R.P.= 109 M. ou Pulmorex ou Novamide dérivé formoldehyde bisulfité).
4. Le 40 R. P. = Soluseptazine.

c) Dérivés par substitution du groupe sulfamidé:

1. L'uliron = dérivé disulfamide: combinaison de deux molécules de 1.162.
2. Le 693 = Dagenan: dérivé pyridinique: para-aminobenzène-sulfamido-pyridine).
3. L'albucid = dérivé acétylé: para-amino-benzène-sulfonyl-acétamide.
4. Le 146 R. P. = dérivé méthyl-thyazolé (série des thiazols).

C. — LES CORPS SOUFRES, NON AZOÏQUES, NON SULFAMIDES (M. et Mme TREFOUEL et collaborateurs 1938, etc.).

1°) *Caractères:* Les corps de cette série sont tous des dérivés organiques du soufre. Ils appartiennent à plusieurs groupes. Ce sont surtout des sulfones, sulf-oxydes et sulfures.

De tous ces corps, les plus actifs sont ceux qui possèdent le radical N H R  $\text{SO}^2 \text{H}$.

2°) *Principaux corps:*

a) Les corps fondamentaux: sulfones, sulfoxydes, sulfures, généralement avec fonction diphénylée.

Le di (p-aminophenyl) sulfone = 1.358 F.

Ce corps donne:

b) Des dérivés par blocage de la fonction aminée:

1) dérivé formylé: $\text{R} = \text{C O C}^2 \text{H}^5$, 1.426 F

2) dérivé acétylé: $\text{R} = \text{C O H}^3$ 1.339 F = Rodilone.

3) dérivé propionylé: $\text{R} = \text{C O C}^2 \text{H}^5$ 1.426 F

Le 1.468 F est plus complexe, il est en quelque sorte l'équivalent de l'Uliron et réunit dans sa molécule les noyaux de l'amino-phényl-sulfamide (1.162 F) et de la di (p-amino-phényl) sulfone (1.358 F).

c) Par substitution de la fonction sulfone:

1) dérivé méthylique: 1.441 F.

2) dérivé éthylique: 1.499 F.

3) dérivé propylique: 1.489 F.

D. — LES CORPS NON SOUFRES.

Nous ne ferons que signaler les deux groupes les plus connus actuellement:

1) Les dérivés de l'acide paranitrobenzoïque.

2) Les dérivés de l'hydroquinone.

Le premier de ces groupes présente une bonne action antipneumococcique.

II. — NOTIONS DE METABOLISME

Comme le font remarquer HALPERN, DUREL, DUBOST, ALLINNE (1939), la toxicité, la posologie, la valeur thérapeutique et même le mécanisme d'action des sulfamides ne peuvent pas être bien déterminés sans l'étude des bilans.

Mais la difficulté de cette étude provient surtout de la multiplicité des corps employés: *même à l'intérieur d'un même groupe, il ne faut pas se hâter de généraliser les résultats observés avec l'un de ces corps.* Pour cette raison, nous ne pouvons rapporter ici que quelques réflexions schématiques:

A. — Répartition des sulfamides dans le corps:

Dans un travail sur ce sujet, MM. CHABROL, COLLET, SALLET (1939) concluent:

1) Pour un même animal, la répartition du produit est à peu près égale dans le foie, rein, muscle, prostate, et pratiquement en même proportion que dans le sang.

2) Le rein a un pouvoir de concentration très élevé, car dans les urines on trouve une dose cinquante fois plus élevée que dans la circulation.

3) L'acétate de diethanolamine, employé comme solvant des sulfamides, augmente la diurèse, sans modifier la sécrétion biliaire.

D'autres auteurs ont remarqué que les sulfamides ont tendance à se concentrer dans les organes malades. DOMAGK cependant n'est pas de cet avis et pense, au con-

traire, que si les sulfamides ont, en général, peu d'action contre les abcès, c'est en raison de la coque fibreuse qui les entoure et qui ne laisse pas le produit arriver jusqu'au microbe.

B. — *Absorption et élimination.*

En faisant des recherches avec le 693, HALPERN, DUREL et leurs collaborateurs ont trouvé que ce corps, donné par la bouche, apparaît chez l'homme dans le sang dès la première heure; le maximum de concentration est obtenu au bout de quatre heures et la disparition dans le sang est observée entre 24 et 72 heures.

Le produit s'élimine surtout par les urines où l'on en retrouve jusqu'à 90 %.

Divers auteurs ont signalé que les sulfamides ne prolongent pas leur action: dès leur élimination, la résistance à l'infection cesse. Parfois même la reprise des phénomènes infectieux s'observe avant que les sulfamides soient complètement éliminés, et par le seul fait de diminuer la dose thérapeutique. Il en est ainsi dans plusieurs observations, et en particulier dans celle de M. LEREBoullet et de ses collaborateurs. Cette observation nous conduit à admettre qu'il existe pour ces substances un seuil d'efficacité.

C. — *Le transit organique.*

Le transit organique des sulfamides et leur destinée ne sont pas encore parfaitement connus. Cependant, plusieurs modalités sont déjà observées et *il faut insister sur le fait qu'il n'existe pas de mécanisme uniforme pour tous les sulfamides*. C'est pourquoi du reste on a encore beaucoup de peine à définir le mode d'action de ces substances.

Les modalités du transit, les formes, les voies, les vitesses d'élimination varient d'un corps à l'autre, et d'un sujet à un autre, même à l'intérieur d'une seule race.

Certains corps sont actifs *in vitro* et *in vivo*; d'autres sont inactifs *in vitro*; mais si on ajoute un peu de cystéine, l'activité *in vitro* apparaît. Se basant sur ce fait, on a admis que, dans le second cas, il y a scission de la molécule avec mise en liberté du principe actif. *In vivo*, il paraît en être de même: certains corps paraissent actifs par eux-mêmes; d'autres doivent être remaniés par l'organisme avant d'être actifs. *Mais il y a toujours un temps de latence avant l'apparition de l'activité.*

D'après LACHAUX (1940), peu de temps après son absorption, la para-aminophényl sulfamide se fixe dans les tissus, après oxydation et formation d'un pigment bleu, *en partie* responsable de la cyanose. Il y a en plus formation secondaire de méthémoglobine et de sulphémoglobine qui commandent l'abstention d'autres médications sulfurées pendant le traitement. Plus rarement, il y a formation d'hématoporphyrine.

Les uns ne subissent pas de modification et s'éliminent ainsi. *Ces corps sont actifs directement in vitro. Dans l'espèce, il s'agit des dérivés de substitution de la fonction amide.* Quelques-uns des corps de cette série subissent cependant une acétylation partielle avant d'être éliminés dont il faut tenir compte dans le dosage du produit éliminé.

Les autres corps subissent une hydrolyse plus ou moins totale avec mise en liberté du corps directement actif. *Ces corps sont inactifs directement in vitro : il s'agit des dérivés de la fonction amine.*

L'élimination du produit se fait par toutes les sécrétions et surtout par les urines, les sueurs, le lait et

le liquide amniotique. Ces sécrétions deviennent actives dès qu'elles contiennent le produit en quantité suffisante libre ou acétylée.

L'élimination par les sueurs est parfois si considérable, d'après HIGMANN (1938) et SERVANTIE (1941), que la peau peut acquérir une teinte spéciale, cause d'erreurs avec l'ictère. De notre côté, nous signalerons l'intérêt de ce mode d'élimination dans le cas de l'érysipèle. Le produit ainsi amené jusqu'à la peau assure une meilleure désinfection du sujet et, dans une certaine mesure, empêche la dissémination du streptocoque.

Signalons encore le grand intérêt du passage du produit à travers le placenta et dans la sécrétion lactée, ce qui permet parfois une protection efficace du nouveau-né, une véritable cataphylacto-thérapie chimique congénitale.

D. — *Le dosage des sulfamides.*

Nous serons bref sur cette question.

1. — EN SOLUTION PURE: Le dosage des sulfamides en solution pure est simple. Il existe plusieurs méthodes. D'après LACHAUX (1940), on opère en présence d'un excès connu de bromate de K avec Br K et H Cl: on obtient un précipité dibromé. On détermine l'excès de Br par iodométrie.

On peut aussi hydrolyser la sulfamide au moyen du $\text{SO}_4 \text{H}^2$ à 70 % et on détermine ensuite la quantité de l'ammoniaque libéré.

2. — EN SOLUTION ORGANIQUE: On vérifie le dosage de la portion libre par la méthode colorimétrique de Marshall. On fait ensuite la transformation du dérivé acétylé et on refait un titrage colorimétrique.

III. — NOTIONS PHARMACODYNAMIQUES

Nous donnerons un aperçu des questions suivantes :

1°) *Toxicité comparée des divers produits chez l'homme et chez les animaux*; 2°) *Le support de la toxicité et de l'activité thérapeutique*; 3°) *Les corrélations de polyvalence et de toxicité*; 4°) *Le rapport des doses curatives et des doses toxiques*; 5°) *L'intoxication aiguë et l'intoxication chronique*; 6°) *Les signes histologiques de l'intoxication dans les cultures des tissus*.

Pour la plupart des corps employés, sulfamides ou non, il n'y a pas de relation entre le pouvoir toxique et l'activité thérapeutique. Les corps les plus actifs ne sont pas toujours les plus toxiques. Inversement, certains corps moins actifs sont quelquefois plus toxiques. L'inégale répartition de ces deux fonctions paraît s'expliquer par le fait quelles sont portées par des groupements différents de la même molécule : la substitution sur la fonction aminée de lamino-phényl-sulfamide agit en modifiant la toxicité dans un sens ou dans un autre. (HALPERN et MAYER, 1937).

Pour les azoïques, la toxicité serait expliquée, d'après HALPERN et MAYER (1937) par l'affinité des colorants pour les cellules du système nerveux central.

Dans le groupe non azoïque, c'est le noyau phényl-sulfamide qui porte la toxicité : on retrouve en effet les mêmes phénomènes toxiques lorsqu'on l'administre seul. Dans le 46 R. P. la benzylation aboutit à la désintoxication de ce noyau. Enfin, le dérivé benzylé est moins soluble et les auteurs ci-dessus cités pensent que cette différence de solubilité peut expliquer la différence de toxicité.

Ces quelques notions nous feront mieux apprécier

l'importance, en thérapeutique, du rapport $\frac{C}{T}$ (dose

curative sur dose toxique). A activité égale, on préfère toujours les corps qui présentent une marge plus ample entre les deux doses. D'après les recherches d'HAL-

C
PERN et MAYER, le rapport $\frac{C}{T}$ est (pour la souris)

de:

- 1/4 avec le dérivé azoïque;
- 1/10 avec la para-aminophénylsulfamide;
- 1/40 avec le dérivé benzylique du 46 R. P.

LA TOXICITE EXPERIMENTALE est établie à dose unique ou à doses répétées. Diverses études ont été rapportées, en particulier par HALPERN et MAYER (1937, LONG et BLISS (1939), DUREL (1940).

Nous ne pouvons exposer ici tous ces travaux. Nous retiendrons surtout:

1°) Que la sensibilité des animaux à la dose toxique s'accroît au fur et à mesure que l'on monte dans l'échelle animale.

2°) Que « l'expérimentation clinique est seule valable, et qu'il convient, pour les produits nouveaux, de ne pas trop se fier aux chiffres de toxicité chez l'animal ». (DUREL, 1940).

L'INTOXICATION AIGUE est parfois difficile à observer pour deux raisons avant d'atteindre la dose toxique, il faut vaincre la dose où commence l'intolérance, où l'animal vomit; d'autre part les mécanismes de régulation et d'élimination interviennent activement chez l'animal sain. La concentration du produit dans le sang varie très peu lorsqu'on dépasse une certaine dose par kilo de poids. Cette dose varie avec les produits et avec les animaux. L'intoxication est fonction de l'absorption : elle est par conséquent plus difficile à étudier avec les corps peu solubles qu'avec les autres corps.

L'intoxication est produite soit par la molécule

globale du corps administré, soit par les dérivés organiques, qui prennent naissance de la décomposition de la drogue *in vivo*.

D'après DOMAGK, le prontosil est un peu plus toxique que la sulfanilamide: l'intoxication semble en rapport avec la fonction azoïque plutôt qu'avec la fonction sulfamide, car la partie dégagée dans l'organisme ne paraît pas suffisamment importante pour produire à elle seule l'intoxication. Ceci paraît d'autant plus vraisemblable que le prontosil soluble, qui présente un meilleur rendement en sulfamide, est moins toxique. *Le facteur solubilié que nous notions plus haut, n'est donc pas le seul qu'il faille considérer.*

Le facteur âge intervient aussi: d'après MOLITOR, les rats jeunes seraient plus susceptibles aux sulfamides que les rats adultes. Notons cependant que l'enfant, le nouveau-né font en général preuve d'une tolérance comparativement plus forte que celle de l'adulte.

Enfin, pour la même dose de produit, chez des animaux semblables entre eux, les phénomènes d'intoxication présentent des variantes individuelles d'intensité. D'après LONG et BLISS (1939), pour une même dose de produit, les phénomènes toxiques seraient moins importants chez les animaux infectés que chez les animaux sains.

Tous ces facteurs agissent en plus ou en moins, sur le syndrome d'intoxication. Dans l'intoxication aiguë, la mort de l'animal est annoncée par les signes suivants: ataxie, mouvements incoordonnés, convulsions, rigidité, coma.

L'INTOXICATION CHRONIQUE varie d'aspect suivant l'importance et la répétition des doses, suivant que l'animal est adulte ou en période de croissance. La réponse à l'intoxication, à des doses équivalentes, est très irrégulière d'un animal à un autre d'espèce différente.

Bien que plus importante à considérer que l'intoxi-

cation aiguë, LONG et BLISS (1939) font remarquer combien peu nous sommes renseignés sur l'intoxication chronique, en raison du manque de connaissance du bilan d'absorption et d'excrétion des médicaments.

WOLFF et JULIUS (1939) ont apporté récemment des précisions sur les SIGNES HISTOLOGIQUES DE L'INTOXICATION par les sulfamides dans les cultures des tissus. Nous terminerons ce rapide exposé avec les conclusions de ces auteurs:

A. — Influence des sulfamides sur les cellules en général:

- a) Aux doses faibles (1/1.000), aucun trouble.
- b) A dose importante (3/1.000), altérations passagères, qui cessent dès qu'on place le tissu dans un autre milieu sans sulfamide.
- c) Comparativement aux sulfamides et à des doses infiniment plus faibles, la trypaflavine provoque des lésions irréductibles: elles se présentent déjà aux doses de 1/800.000, soit 0,00125 pour 1.000.

B. — Influence sur la phagocytose:

- a) La phagocytose reste normale en 48 heures, jusqu'à la concentration de 1/1.000 et même de 1/500 de sulfamide. (A cette dose, l'activité thérapeutique est nette).
- b) Dans les mêmes conditions d'expérience, la trypaflavine provoque déjà des troubles à la concentration de 1/800.000.
(A cette dose, l'activité thérapeutique n'apparaît pas encore).
- c) La marge entre la nocivité cellulaire des sulfamides et celle de l'activité thérapeutique est très large.

Ces conclusions corroborent celles de OSGOOD (1938) avec les cultures de moelle osseuse.

IV.—MECANISME D'ACTION DES SULFAMIDES

En définissant l'inflammation, ROUSSY écrit « qu'elle doit être envisagée comme un ensemble de phénomènes cellulaires et intercellulaires, phénomènes vasculaires et humoraux dont aucun, pris isolément, ne suffit à la définir ». Nous pourrions presque en dire autant du mécanisme d'action des sulfamides. *Aucune des explications, des hypothèses plus ou moins vérifiées, ne suffit à rendre compte de toute l'étendue du phénomène, ni ne s'applique, isolément, à tous les cas.*

Il faut considérer :

1°) Des facteurs agissant directement sur le microbe;

2°) Des facteurs favorables à l'exaltation ou à l'atténuation du microbe, provenant du terrain.

Avec NITTI et BOVET (1939), quelques auteurs estiment que la virulence n'est pas le facteur unique de sensibilité à la chimiothérapie. Ils font intervenir sur le même plan diverses notions telles que le nombre des microbes, la vitesse de reproduction, etc. Tout en restant d'accord avec eux sur l'importance de ces considérations, nous pouvons envisager la virulence comme le résultat de ces divers éléments. Ayant présenté la question de cette façon, il nous reste à déterminer si les sulfamides ont une action directe sur le microbe, ou bien une action sur l'organisme, ou encore sur l'un et l'autre à la fois.

Une première constatation se présente à notre esprit : chez le nouveau-né, le streptocoque revêt une virulence

extraordinaire: il y a pullulation énorme dans les tissus, toxémie suraiguë tuant l'enfant dès les premiers jours de l'érysipèle. Inversement chez le petit, jusqu'au troisième mois, la phagocytose, la mobilisation histiocyttaire, et les autres moyens défensifs sont très faibles, et répondent mal aux excitations qu'on essaie de leur imprimer. Or, chez le nouveau-né, plus encore que chez l'adulte, l'action des sulfamides est frappante et rapide. *Ceci paraît indiquer une action primitive des sulfamides sur le streptocoque, et une action indirecte sur l'organisme, rendu capable de se défendre des germes atteints dans leur virulence. Mais lorsqu'on examine de plus près les résultats, on remarque des variations sensibles du mode d'action suivant l'espèce, la race, la virulence du microbe, d'une part, et suivant le produit employé, d'autre part: aucun des phénomènes que nous allons commenter n'est ni constant, ni exclusif. « Si on considère en elle-même chacune de ces actions, elle ne peut jamais, à elle seule, expliquer les succès obtenus. » (WOLFF et JULIUS, 1939).*

1°) *Bactériostase et gênestase.*

De plus en plus la bactériostase apparaît comme un phénomène très complexe qui « dépend de beaucoup de facteurs partiels ». (LONG et BLISS). A notre avis, l'intérêt principal de ce phénomène réside dans le fait qu'il permet d'orienter les idées vers une action directe des sulfamides sur les bactéries plutôt que vers une action primitive sur l'organisme, avec effet secondaire sur les bactéries. C'est ce qu'expriment PERRIN, LONG et BLISS (1939) lorsqu'ils écrivent que « la relation d'activité in vitro et in vivo, observée avec les sulfamides, est un des meilleurs arguments en faveur de la notion d'une action directe de ces substances sur les micro-organismes ».

Quelle est cette action ? Ce n'est pas une action

antiseptique, les sulfamides ne tuent pas les bactéries. Elles empêchent seulement leur multiplication après un certain temps de latence. Les bactéries, ne se reproduisant plus, finissent par mourir. C'est *l'effet bactériostatique* de Churchmann.

D'une façon générale, toutes les circonstances favorables ou défavorables au microbe (température, composition du milieu, etc.) agissent inversement en diminuant ou en accentuant l'effet bactériostatique des sulfamides. Il existe cependant des faits d'apparence paradoxale. Nous ne pouvons les rapporter ici ni étudier en détail toutes les conditions favorables ou défavorables à la production expérimentale du phénomène.

Cette question a été mise au point par différents auteurs, et en particulier par WENGATZ, BOAK, CARPENTIER (1938), MAEGRAITH et VOLLUM (1938), WOLFF et JULIUS (1939), HAROLD et WITHE (1938), Julia WELD et Lucy MITCHELL (1939), F. GAY, M. ADA, R. CLARK, J. STREET et D. MILES (1939), etc.

De ces divers travaux, nous retiendrons surtout, que les sulfamides agissent directement sur les bactéries, à condition qu'elles se soient reproduites un nombre minimum de fois dans le milieu contenant les sulfamides et que ces reproductions se soient effectuées dans un délai minimum de temps.

Quelle que soit la façon dont on cherche à activer ou à retarder la reproduction des bactéries, il faut remplir les deux conditions ci-dessus pour que la bactériostase commence à s'opérer.

2°) *Libération in vivo d'un principe actif.*

Aux deux facteurs de virulence: nombre initial et pullulation du microbe, les sulfamides opposent le phénomène de la bactériostase. Mais il n'y a pas de parallélisme constant entre ce phénomène et l'activité

clinique des produits. D'autre part, certains groupes de sulfamides (les azoïques) ne sont pas directement bactériostatiques et ne le deviennent qu'après addition de certaines substances. M. et Mme TREFOUEL, NITTI, BOVET et HAMON (1936) ont été ainsi conduits à admettre que le mode d'action des azoïques était lié à une question de réductibilité variable de la double liaison — N = N — avec mise en liberté du principe sulfamidé bactériostatique. Dès 1935, ces auteurs ont attribué l'activité au groupement amino-benzène sulfamide, présent dans la formule des azoïques. L'usage des sulfamidés non azoïques ayant confirmé cette notion, et la découverte d'autres corps actifs ne possédant plus la fonction sulfamide, ont conduit divers auteurs à envisager, dans le mécanisme d'action, toute une série de transformations organiques aboutissant au dégagement du corps actif.

LEVADITI, GIRARD, VAISMAN (1937-38) font remarquer que la nécessité de la position para des groupements fonctionnels pour leur activité thérapeutique, paraît bien corroborer cette hypothèse.

Les mécanismes organiques d'oxydo-réduction interviennent dans les transformations subies par le médicament, mais les termes moyens de ces réactions sont mal connus: d'après JEANNENEY, CASTANET et CATOR (1938) et divers auteurs cités par eux, la para-amino-benzène-sulfamide donnerait naissance *in vivo* à une hydroxylamine, qui transforme l'hémoglobine en mét-hémoglobine. Nous retrouverons plus loin le rôle de cette transformation.

Pour LEVADITI, GIRARD et VAISMAN (1937-38), il y aurait, au moins dans certains cas, oxydation avec transformation quinoïde de la molécule.

Parallèlement il a été soutenu (SCHAFER, HOBART et REIMANN 1939) que certains effets toxiques des sulfamides sont dus à des produits d'oxydation des sulfamides,

sous l'influence catalytique des tissus de l'arbre respiratoire.

DOMAGK (1939-40) pense que les transformations du produit *in vivo* ne sont pas toujours indispensables à l'activité du produit, mais il s'incline à admettre que les substances les plus actives se forment réellement dans l'organisme: l'activité élective ou polyvalente des sulfamides paraît dépendre de ces transformations.

Les conclusions de LEVADITI, VAISMAN et KRASSNOFF (1938) sont similaires: « Les sulfamides agissent soit par eux-mêmes, soit, ce qui paraît plus probable, par les dérivés que l'organisme forme à leurs dépens. »

Mais, pas plus que pour la bactériostase, nous ne pouvons considérer la mise en liberté *in vivo* d'un principe actif, comme le seul mécanisme de l'activité des sulfamides: si le seuil et la rapidité de production du principe actif jouent un rôle primordial, « il faut tenir compte aussi de la rapidité d'élimination du produit libéré; elle est variable suivant chaque individu et permet ou non d'obtenir la concentration, en produit actif, nécessaire pour assurer la guérison ». (M. et Mme TREFOUEL, NITTI, BOVET et JAMON, 1938).

LONG et BLISS objectent en outre que, tout au moins pour la sulfamido-chrysoïdine, la quantité du produit actif dégagé leur paraît beaucoup trop faible pour étayer solidement l'hypothèse de ce mécanisme d'action.

3°) *Altération du microbe par adsorption de sulfamides.*

BURGERS (1937), GAY, CLARK, STREET, MILES (1939) pensent que les sulfamides pénètrent réellement dans le corps des bactéries en déterminant ainsi des altérations: inhibition de la croissance, changements morphologiques, qui réduisent le facteur viru-

lence. Mais les recherches de ces auteurs, de même que celles de WOLFF (1939), montrent qu'il n'y a pas d'adsorption des sulfamides, et que les changements observés sont seulement temporaires: dès qu'on soustrait les microbes à l'action des sulfamides, soit en les repiquant dans un milieu indemne, soit en les inoculant à un animal sensible, les microbes reprennent leurs propriétés initiales, même leur virulence. Ceci pour le contact in vitro. Reste néanmoins à savoir si les microbes, qui ont subi dans l'organisme humain l'attaque des sulfamides, sont par la suite atténués: c'est l'hypothèse que nous avons exposée dans la première partie de ce travail. Diverses expériences, que nous rapporterons par la suite, semblent la confirmer.

4°) *Action sur les capsules et les toxines des microbes.*

Parmi les facteurs de virulence, deux surtout sont à considérer: 1°) la production de capsules; 2°) la production des toxines.

Il est extrêmement intéressant de constater avec LEVADITI, VAISMAN et ses collaborateurs (1935-38-39, etc.) que les sulfamides ont une action directe sur ces deux facteurs: la formation des capsules est empêchée, les toxines sont neutralisées, et, de cette façon, le rôle des leucocytes se trouve favorisé. Les effets des sulfamides sont, par contre, moins nets lorsqu'on opère sur des germes déjà encapsulés.

Quelques objections ont été faites par GAY et CLARK, LONG et BLISS (1939), COLEBROOK et KENNY (1936), WOLFF et JULIUS (1938).

La plus sérieuses de ces objections sont les suivantes:

— L'action sur les capsules et même sur les toxines n'est pas constante. « On peut, d'autre part, constater un

effet thérapeutique sans que les capsules soient modifiées. » (WOLFF et JULIUS).

— Tous les microbes ne forment pas des capsules.

— A l'action antitoxique, on objecte qu'il faudrait admettre la neutralisation uniforme par un seul corps de toutes les toxines, pourtant si différentes entre elles.

L'action sur les capsules et sur les toxines est néanmoins un phénomène parfaitement mis en évidence par LEVADITI et ses collaborateurs, aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*. LEVADITI et VAISMAN (1938) écrivent que : « La destruction de l'endotoxine paraît s'opérer très rapidement dans l'organisme, *par un mécanisme qui reste à préciser.* »

5°) *Action sur le système réticulo-endothélial,*

Cette action compte parmi les plus importantes.

Divers auteurs (DOMAGK, GOULLOT et MAYER, FOURNEAU, GOISSEDET, DEPOIS, etc.) ont étudié l'apparition de la méthémoglobine au cours des traitements sulfamidés. Ce pigment déterminerait une excitation du système réticulo-endothélial, favorable à la défense de l'organisme.

Inversement, KNITCHESKY, cité par PORRET (1937), reconnaît au système R. E. une fonction chimioactivante immédiate, tendant à augmenter le pouvoir bactéricide des médications anti-infectieuses sulfamidées.

Avant même de connaître les travaux de LEVADITI, BEQUIGNON et REINIE, que nous allons rapporter dans un instant, deux faits avaient frappé notre attention :

1°) Le streptocoque exerce, par sa présence, une action néfaste sur les endothéliums et sur l'ensemble des cellules réticulo-endothéliales.

2°) Le second fait qui nous a intéressé, est l'efficacité particulière des azoïques contre le streptocoque: un détail avait retenu notre attention dans les discussions entre GLEY et GIRARD, DOMAGK, d'une part, FOURNEAU et ses collaborateurs, d'autre part, sur la scission de la molécule sulfamidée avec mise en liberté *in vivo* du principe directement actif. A la suite des premières recherches, on a admis que le 1.162 était doué, à poids égaux, d'une plus grande efficacité que les azoïques. Mais il a été établi par la suite (DUREL, 1940), que *si l'on compare une certaine dose de 1.162 à une dose de sulfamido-chrysoïdine représentant, après coupure, le même poids de 1.162, l'azoïque présente alors une activité nettement supérieure à celle du 1.162.*

Cherchant l'explication de ce phénomène, nous avons remarqué, que dans les discussions sur la mise en liberté *in vivo* du principe actif, on avait négligé le rôle de la fonction colorante azoïque. Or, cette substance se fixe électivement sur le système réticulo-endothélial. Ceci nous a conduit à penser que la supériorité des azoïques, dans le cas du streptocoque, devait être attribuée à la présence de la fonction colorante, capable de servir de véhicule au principe actif et de le porter jusqu'aux tissus spécialement intéressés par l'attaque du streptocoque.

Se basant sur les recherches de BOHLAND, STEPHAN, DONATH et PERLSTEIN, etc., PORRET (1937) distingue, parmi les matières colorantes, deux groupes : les unes (type carmin lithiné) se fixent sur le système réticulo-endothélial, en annihilant son action; les autres (type sels d'acridine) peuvent au contraire, à certaines doses, exciter l'activité de ce système. Les azoïques sulfamidés prennent place dans ce second groupe.

Si on bloque au préalable le système réticulo-endothélial par un colorant électif, l'activité antistreptococcique de l'azoïque sulfamidé se trouve amoindrie.

Inversement, en cas d'intoxication par abus des sulfamides, il serait possible d'activer l'élimination au niveau des réticulo-endothéliums par du rose bengale.

Cette action a été entrevue par SCHRANZ (1935) pour qui « l'action du médicament sur les agents de la maladie n'a pas lieu directement, mais à coup sûr par l'intermédiaire du système réticulo-endothélial. » (SCHRANZ, in thèse HUGUENIN 1935, p. 23).

Un fait corrobore notre exposé: LEVADITI, BEQUIGNON et REINIE ont provoqué par diverses substances, bactéries ou corps inertes, des granulomes inflammatoires, -sur lesquels viennent se fixer les sulfamides grâce à la fonction colorante du produit, qui tend alors à se porter sur les cellules réticulaires du tissu inflammatoire.

Ces diverses études bactériologiques et anatomo-pathologiques tendent à établir une parfaite similitude de vues avec notre hypothèse. Mais ce sont surtout les travaux de LEVADITI qui nous confirment dans cette pensée: « Le second noyau, écrit-il, support des propriétés colorantes, préside à la répartition du composé sulfamidé dans l'ensemble de l'organisme, en vertu d'un phénomène de coloration vitale. Il est évident que cette répartition étant éminemment spécifique, ce second noyau représente un des facteurs, qui assurent au plus haut degré les conditions optima de la synthèse du principe actif. *Il dirige la fonction sulfurée là où les conditions biochimiques sont le plus propice à l'élaboration de ce principe.* » (LEVADITI, in Monographie de l'Inst. A. FOURNIER, 1937).

Ainsi, en partant de constatation différentes, nous nous retrouvons en communauté de conclusions avec LEVADITI.

6°) *Action sur la phagocytose.*

Le mécanisme final est, au moins dans le cas du streptocoque, la phagocytose. On pouvait donc se demander si les sulfamides pouvaient activer cette fonction. La majorité des auteurs sont d'accord avec LEVADITI, VAISMAN et KRASNOFF qui écrivent: « Les dérivés benzéniques sulfurés, azoïques ou non, agissent sur le germe pathogène par l'intermédiaire de l'organisme; le rôle de ce dernier se limitant à l'élaboration des principes actifs et à la mise en jeu de la défense phagocytaire. »

DOMAGK, par des expériences répétées, observe que chez les animaux traités par les sulfamides, les leucocytes phagocytent de grosses masses de streptocoques, tandis que chez les animaux non traités par les sulfamides, la phagocytose est à peine esquissée au bout de quatre heures d'inoculation. Il pense néanmoins qu'il n'y a pas d'excitation directe de la phagocytose; mais que la dégénérescence du microbe le rend plus facilement la proie des phagocytes qui aient encore gardé la capacité de réagir. Corroborant cette opinion, nous pouvons citer les expériences de LYONS et MANGIARACINE (1938). Par des expériences *in vitro* ces auteurs ont trouvé que les leucocytes phagocytent de façon très active les streptocoques soumis à plusieurs reprises à une culture dans les milieux sulfamidés.

D'autre part, si par un moyen quelconque on active artificiellement le pouvoir phagocytaire des leucocytes, on observe un meilleur rendement vis à vis des streptocoques sulfamidés, que des streptocoques non sulfamidés.

BURGERS (1937-38) admet que les sulfamides possèdent une action excitante des défenses organiques, non pas comme un mécanisme unique, mais comme un facteur associé à une action directe sur le microbe et

sur ses toxines. Néanmoins, plusieurs auteurs (MELLON et BOMBAS 1938, MAC INTOSCH et WHITBY 1939, WOLFF 1939, OSGOOD 1938), par différentes méthodes: mesure du pouvoir opsonique avant et après administration des sulfamides, culture des tissus, de moelle osseuse, etc., estiment qu'il n'y a pas de stimulation des défenses phagocytaires, ni de la fabrication d'anticorps spécifiques.

En résumé, nous pouvons considérer, dans le mécanisme d'action des sulfamides, deux temps:

Premier temps: Action des sulfamides sur les bactéries, soit directement, soit après mise en liberté in vivo du principe actif.

Deuxième temps: Intervention des réactions humorales ou cellulaires de l'organisme pour détruire la bactérie altérée par les sulfamides.

Accessoirement, et suivant les cas, ces fonctions défensives de l'organisme seraient elles-mêmes stimulées par le médicament sulfamidé ou par les diverses substances anti-infectieuses similaires.

CHAPITRE III

CHIMIOThERAPIE DE L'ERYSIPELE DU NOUVEAU-NE

Règles générales — Mode d'emploi et choix des médicaments — Posologie — Incidents — Accidents — Appréciation des résultats.

I. — *LES REGLES GENERALES*

Voici quelques règles générales empruntées à divers auteurs (DUREL 1940, DOMACK 1939-40, GMELIN 1937, etc.):

1°) L'emploi prolongé des sulfamides est parfois nécessaire dans les érysipèles compliqués du nouveau-né. Cet emploi est alors dangereux « même si on change de corps sulfamidé au cours du traitement ».

2°) Surtout lorsque le traitement va être appliqué, ou encore lorsqu'il est prolongé, il faut surveiller le nouveau-né à la fois par la clinique et le laboratoire, et s'entourer au moins d'un minimum de précautions.

3°) Mettre le petit malade dans les meilleures conditions de résistance: allaitement au sein si possible, ou régime approprié, soins généraux d'hygiène.

4°) Donner la préférence, d'après DUREL, aux trai-

tements *fractionnés dégressifs* (frapper fort d'emblée et diminuer progressivement les doses), *courts* (ou prolongés s'il est nécessaire, mais en redoublant de surveillance; en cas de reprise du traitement, tenir compte de la sensibilisation possible), *non associés* (éviter toute autre médication chimique et surtout le soufre).

DOMAGK conseille surtout d'éviter les petites doses éparpillées, qui ne donnent pas une destruction complète des bactéries.

5°) Quelquefois, on est limité par la crainte de l'anémie ou des troubles gastriques d'intolérance. Il faut s'appliquer chaque fois à discerner, dans les troubles observés, la part qui revient à la maladie et la part de responsabilité qui revient au médicament.

Nous avons ainsi observé des vomissements qui annonçaient une otite et qui n'avaient aucun rapport avec l'administration du médicament.

6°) La précocité du traitement apparaît à GMELIN comme une des conditions essentielles du succès.

II. — LE MODE D'EMPLOI: LES VOIES DE PENETRATION

1°) *La voie digestive*: L'administration par la bouche est, sans conteste, le mode électif d'administration.

La faible solubilité du produit ne fait pas d'obstacle au mode d'emploi per os et cette voie permet d'atteindre les hautes doses nécessaires.

Chez l'enfant, les comprimés sont donnés par petites fractions, délayées dans un peu d'eau ou de lait.

En cas de vomissement, GMELIN a employé avec succès la voie gastrique par sondage. Mais il est très rare, qu'on soit obligé de recourir à ce mode d'administration.

Accessoirement, la voie rectale a été employée, en particulier par ENGELMANN et SCHULER.

2°) *La voie intraveineuse ou la voie intramusculaire* sont conseillées par DOMACK (1939), combinées à la voie buccale, soit lorsqu'il s'agit de cas très graves, soit lorsque la voie digestive est mal tolérée. On conseille alors de donner par la bouche le maximum qui soit toléré, et de compléter la médication par les autres voies. On donne la forme insoluble par la bouche et la forme soluble par voie parentérale.

3°) *L'usage externe*: Nous avons déjà signalé l'emploi avantageux de poudres sulfamidées pour la toilette des enfants érysipélateux. Les premières tentatives de traitement externe ont été effectuées par JAEGER (1936) en Allemagne et par CUILLERET (1937) en France. Depuis lors, les sulfamides prennent une place de plus en plus importante en dermatologie.

Voici trois modes d'application particulièrement intéressants:

a) Les poudres: Sur les téguments, on emploie surtout le 1.162 F. LEMIERRE a remarqué la grande efficacité de ce corps dans les gangrènes érysipélateuses du scrotum; et dans notre cas l'amélioration a été immédiate et la cicatrisation extrêmement rapide. Pour DUREL, le 693, sous la même forme, serait plus actif.

b) Les liquides: On emploie surtout les solutions de sulfamido-chrysoïdine, soluseptazine, soludagénan, soit en badigeonnages, soit en irrigations.

c) Les pommades: RIOU (1940) recommande l'association des poudres sulfamides à l'huile de foie de morue, susceptible d'agir par ses vitamines et ses propriétés kératosiques.

4°) *Autres modes d'emploi*: Nous signalerons sur-

tout les injections intrapleurales déjà employées avec succès par GMELIN dans les complications purulentes de la plèvre chez les enfants.

Enfin, la voie intra-rachidienne n'est usitée que dans des conditions exceptionnelles. Les accidents observés semblent en relation, non pas avec les propriétés des sulfamides mais, avec le pH. des solutions employées.

III. — *LE CHOIX DES MEDICAMENTS:*

La question de solubilité a déterminé le choix de la voie d'emploi. Le choix du produit paraît plus compliqué.

Deux considérations primordiales guident le choix des médicaments:

1°) La toxicité du produit.

2°) Son efficacité.

Choisissant toujours le produit le plus actif et le moins toxique: le rubiazol et les azoïques en général, semblent répondre parfaitement à ces desiderata.

Ce que nous avons exposé, d'une part, sur les lésions du système réticulo-endothélial par le streptocoque et ses toxines, et, d'autre part, sur l'action des colorants azoïques sur ce système, justifie largement le choix des sulfamides-azoïques, étant donné, par ailleurs, leur innocuité pour les viscères et en particulier pour le rein, démontrée par LEMIERRE (1937).

Mais en tenant seulement compte de la toxicité et de l'efficacité, nous pouvons signaler, par exemple, un corps, qui n'est ni azoïque, ni sulfamidé, le 1.399 F ou diparaacétyl-aminophényl-sulfone. Ce corps a été employé dans l'érysipèle par PAUTRIER, LAUGIER et OUDET (1938): à une dose dix fois plus faible, il est doué de la même activité que les sulfamides et il est beaucoup moins toxique.

A l'heure actuelle, on signale des corps dont l'action antibactérienne est tantôt monovalente et spécifique, tantôt polyvalente avec, assez souvent, prédominance d'action sur tel ou tel germe. Bientôt ces corps seront innombrables et le choix sera de plus en plus malaisé.

En présence de cet état de choses, PAISSEAU et VILLEY (1939) estiment qu'il convient de donner la préférence aux sulfamides polyvalents dans les cas d'infections dont on ignore le germe en cause. Inversement, lorsque l'agent pathogène est connu, il est légitime de lui opposer une thérapeutique spécifique. C'est ainsi qu'ils préfèrent, chez les enfants, le 1.162 F et le 693 contre le pneumocoque et le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine contre l'érysipèle. Mais rarement l'érysipèle se trouve à l'état de pureté absolue chez le nouveau-né. Lorsque l'enfant n'est pas emporté par la toxémie des premiers jours, il y a apparition constante de complications, qui ne sont pas uniquement produites par le streptocoque.

L'association streptocoque-pneumocoque-staphylocoque est extrêmement fréquente au cours de l'érysipèle. Or, le rubiazol n'est pas capable de prévenir, ni de guérir ces suppurations; peut-être en raison de la présence des germes associés, la suppuration n'est pas tarie. Il faut toujours craindre les complications pulmonaires pneumococciques ou même des vastes suppurations staphylococciques. Au pneumocoque, associé ou non au streptocoque, nous pouvons opposer, avec FEROND (1938), DUREL (1940), etc., le Dagénan.

Dans notre observation, malgré un certain degré d'anémie avant le traitement, le Dagénan a été bien toléré, il n'a pas eu d'action nocive sur le rein et a nettement enrayé une complication pulmonaire qui s'annonçait.

Avant de finir ce paragraphe, nous désirons évo-

quer, à propos même du streptocoque, les différences d'action constatées suivant la virulence.

Fait paradoxal, alors qu'on avait remarqué que seuls les nouveau-nés, qui faisaient des abcès guérissaient de l'érysipèle, toujours mortel par ailleurs, avec les nouvelles thérapeutiques nous sauvons toujours l'enfant, mais nous sommes incapables d'empêcher la formation des abcès.

Les raisons de cet échec peuvent être dues, tout au moins en partie, à l'association microbienne. Mais ce n'est pas tout: la présence même d'abcès chez les enfants qui guérissent ou guériront de leur érysipèle, paraît bien signifier qu'il y a, dans ce cas, une atténuation de la virulence du streptocoque. Or, plusieurs auteurs, et en particulier NITTI et BOVET, ont signalé que le sulfamides, très actifs contre le streptocoque très virulent, le sont beaucoup moins lorsque le streptocoque est moins virulent. Faut-il invoquer ce fait pour expliquer la défaillance préventive ou curative des sulfamides sur les abcès postérysipélateux ? On serait tenté de l'admettre, en accord avec la notion générale qui veut qu'un streptocoque très virulent provoque soit une toxémie suraiguë, soit une septicémie grave, tandis qu'une autre race moins virulente, ou le même microbe devenu atténué, ne provoque plus qu'un érysipèle ou des abcès. Bien que cette notion nécessite une révision que nous ne pouvons opérer ici, nous l'admettons provisoirement.

En définitive, le facteur virulence intervient surtout dans le pronostic de la maladie; et le facteur association microbienne, dans le pronostic des complications, et dans le traitement.

IV. — LA POSOLOGIE:

1°) La tolérance de l'enfant aux sulfamides est assez grande. LESNE (1940) signale l'observation d'un nourrisson de deux mois, pesant seulement 5 kilos, qui a reçu jusqu'à 3 grammes par jour de 1.162 pendant deux mois de suite. Comme dose habituelle, LESNE propose d'administrer 0 gr. 15 à 0 gr. 25 par kilo et par jour.

2°) Pour le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine, il est courant de donner la moitié des doses habituelles de l'adulte. On avait tendance, il y a quelques années, à donner des petites doses qu'on augmentait progressivement. Cette façon ne paraît plus à conseiller que lors des reprises du traitement. Actuellement, on préfère donner d'emblée les doses les plus fortes, allant de 0 gr. 75 à 2 gr. et parfois davantage par jour. Dès que l'amélioration se présente, on descend à la dose de 0 gr. 75 à 1 gr.

DUREL propose les doses de 0 gr. 75 lorsqu'on donnerait 3 gr. à l'adulte, et 1 gr. 50 lorsque la dose serait de 5 gr. pour l'adulte.

3°) Pour le 693, BARRAUD (1940) estime que, dans les cas moyens, on peut donner les doses suivantes, les comprimés étant titrés à 0 gr. 50:

Enfants de 1 à 3 mois: $\frac{1}{4}$ de comprimé toutes les 4 heures;

Enfants de 6 mois à 1 an: $\frac{1}{2}$ comprimé toutes les 4 heures;

Enfants de 2 ans: $\frac{2}{3}$ de comprimé toutes les 6 heures.

V. — ACCIDENTS ET INCIDENTS. SURVEILLANCE ET PRECAUTIONS:

RIBADEAU-DUMAS, WALTER et Mme NORDMANN (1940), ayant employé les sulfamides chez un grand nombre de nourrissons, déclarent qu'ils n'ont jamais observé d'incidents regrettables: ni purpura, ni hémorragie, ni néphrite, ni agranulocytose. Vingt-cinq enfants ont été particulièrement suivis, à cet égard, par l'emploi du 693: deux cas seulement ont présenté une anémie avec hypoleucocytose.

Les troubles graves de la formule sanguine ne se présentent qu'avec des doses très élevées, données pendant longtemps, de l'ordre de 95 gr. comme dans l'observation de ROSENTHAL et VOGEL, citée par ces auteurs.

Après une enquête, BOISSERIE-LACROIX (1939) conclut que: « Si l'on excepte les enfants dont le foie est touché, l'enfant en général et surtout le jeune enfant, supporte très bien les sulfamides, et les accidents sont exceptionnels et bénins chez lui. »

Les auteurs allemands GMELIN, DOMAGK, SCHREUS, etc., sont aussi de cet avis.

Néanmoins, des incidents et des accidents ont été signalés. Ils sont en général faciles à éviter avec quelques précautions. et du reste, « la toxicité des produits ne doit pas être un obstacle à leur emploi toutes les fois que la gravité des accidents l'exige. » (PAISSEAU et VILLEY, BARRAUD, 1940).

1°) Incidents:

Mentionnons d'abord, pour l'écarter de la liste d'incidents, la teinte jaune légère que prend parfois la peau sans modification des sclérotiques. Le plus souvent, ce phénomène est lié à l'élimination des sulfami-

des par les sueurs. Il ne faut pas prendre cette coloration pour de l'ictère ou de la cyanose.

La coloration des urines par les azoïques est bien connue.

Vomissements ou diarrhée sont quelquefois signalés dans les observations, surtout lorsqu'on a donné des doses supérieures à six comprimés par jour. Dans les cas légers, il suffit de diminuer ou de fractionner davantage les doses, ou de changer le produit. CHEVALIER (1941) conseille, dans ce cas, l'alupyrine qui est mieux supportée par l'estomac et permet de continuer des traitements commencés par d'autres sulfamides de moins bonne tolérance.

2°) Accidents:

Les accidents de la sulfamidothérapie sont rares, eu égard à l'énorme fréquence de son emploi. Il a été signalé des accidents atteignant le système nerveux central ou périphérique, le sang et la circulation en général, le revêtement cutané, le foie, le rein; ces accidents sont en général légers et passagers.

Contrairement aux autres accidents, qui sont rares chez l'enfant, deux se rencontrent un peu plus souvent: la cyanose et l'anémie.

SERVANTIE (1941) décrit la cyanose par formation de sulfhémoglobine et de méthémoglobine.

La cyanose par sulfhémoglobinémie est très grave, mais heureusement tout à fait exceptionnelle. Il est recommandé de ne pas faire usage d'autres composés soufrés pendant le traitement sulfamidé.

La formation de méthémoglobine est parfois si importante qu'elle provoque de la cyanose. Il est rare néanmoins, qu'on soit obligé d'interrompre le traitement pour cette raison.

La cyanose paraît un peu plus fréquente, d'après BARRAUD, par l'emploi du Rodilone. Dans les cas gra-

ves, WENDEL, BENSLEY et WILES (1939) conseillent, comme très efficace, l'injection intraveineuse de bleu de méthylène, qui transforme rapidement la méthémoglobine en hémoglobine, avec restauration des capacités de transport de l'oxygène du sang.

Beaucoup plus à craindre est l'anémie. Elle paraît assez fréquente chez le nouveau-né. Elle est souvent très rapide dans son apparition et impressionnante par son intensité, mais elle cède en général assez vite avec la cessation du traitement et les médications appropriées. Sa fréquence exige une surveillance étroite.

Les précautions de surveillance s'appliquent surtout :

- 1) au sang: numération, formule leucocytaire, etc.
- 2) au foie: recherche des ictères, l'urobilinurie, etc.
- 3) au rein: mesure de la diurèse, surveillance des taux d'urée sanguine et urinaire, recherche de l'albumine, etc.

VI. — *L'APPRECIATION DES RESULTATS*

1°) Résultat:

Le résultat global des sulfamides sur l'érysipèle du nouveau-né est extraordinaire. Avant la découverte de ces nouveaux traitements, les statistiques les plus optimistes signalaient 50 % de décès. Nous n'avons plus à commenter ces résultats généraux déjà exposés dans la première partie.

Chez l'adulte, en général la plaque d'érysipèle ne commence à régresser qu'avec un retard de un ou deux jours sur la chute de la température. Chez le nouveau-né, les signes de la fièvre et l'amélioration locale sont moins nets, mais on observe chez le nourrisson la brus-

que sédation des signes généralisés: on a l'impression d'une détente, d'un bien-être que l'enfant n'éprouvait plus. La diurèse augmente, la diarrhée cesse, la courbe du poids se redresse.

Sur les complications, les sulfamides agissent souvent à titre préventif: les complications pulmonaires, qui s'annonçaient sont jugulées. Localement, alors qu'une gangrène paraissait imminente, brusquement les phénomènes s'atténuent.

2°) Les causes des échecs:

L'échec total, c'est-à-dire la mort par inefficacité du traitement, est exceptionnel.

Des échecs partiels sont assez souvent enregistrés, dont il faut toujours préciser les causes pour essayer de les éviter (l'emploi de la voie intraveineuse, l'administration de doses trop faibles, augmentées trop lentement).

Une des causes les plus fréquentes d'échec est l'application trop tardive du médicament.

D'autre part, au mécanisme d'action, nous avons signalé que, si le médicament agit réellement sur le microbe, *il faut en outre que l'organisme lui-même soit en état de se défendre et de phagocyter le germe atténué par le traitement.* (LEVADITI 1939). Il existe des cas désespérés où l'organisme ne réagit plus.

Il faut choisir des médications et des associations de médicaments capables d'agir non seulement sur le streptocoque, mais aussi sur les germes qui l'accompagnent.

3°) Les tests d'efficacité:

Nous comptons peut-être, parmi les guérisons chimiothérapiques, beaucoup de cas où la guérison aurait pu être spontanée. A ce point de vue, il convient de

ne pas attribuer à la légèreté aux sulfamides la guérison des petits érysipélateux, qui font des suppurations.

Cependant, l'impossibilité d'arrêter le traitement, sans que les phénomènes morbides réapparaissent, signalée par plusieurs auteurs, et en particulier par M. LEREBoullet, est une des meilleures preuves pratiques de l'efficacité. Également chez notre petit malade, l'arrêt du traitement sulfamidé était toujours suivi d'une altération de l'état général.

Comme autres tests d'efficacité chez le nouveau-né, nous proposons :

- 1) La cessation de la toxémie initiale;
 - 2) L'arrêt des troubles diarrhéïques et de l'extension de la plaque;
 - 3) La prévention des complications;
 - 4) Le redressement de la courbe du poids.
-



CONCLUSION

Nous avons rapporté dans ce travail un nouveau cas d'ulcération gangréneuse du scrotum chez un nouveau-né, consécutive à un érysipèle ambulant, érysipèle lui-même provoqué par une lymphangite du sein de la mère.

Le diagnostic de cette affection est particulièrement difficile lorsque la gangrène apparaît comme un accident primitif. Il est alors important de bien préciser le début de la maladie et surtout de rechercher les causes de contagion possible.

Dans le cas d'érysipèle gangréneux, les lésions remontent à peu de temps; la gangrène a une évolution extrêmement rapide.

Les sulfamides ont eu une action très favorable chez notre petit malade, dont l'état était particulièrement grave.

Cette médication est actuellement la méthode de choix dans le traitement des érysipèles du nouveau-né et du nourrisson, et a transformé entièrement leur pronostic.

Vu

Le Doyen :
BAUDOUIN

Vu

Le Président de la Thèse :
LEREBOULLET

Vu et permis d'imprimer

Le Doyen de la Faculté des Sciences
chargé des fonctions de Recteur de l'Académie de Paris
CH. MAURAIN



BIBLIOGRAPHIE

- ACHALME. — Th., Paris 1892. — *Considérations pathogéniques et anatomo-pathologiques sur l'érysipèle.*
- ALLARD (A.). — T., Paris, 1890 — *Des rapports des accidents infectieux du nouveau-né avec l'infection puerpérale.*
- ALLEN (F.) and WILDER (R.). — *Erysipelas antitoxin.* M. Clin. N. Amer. 1828 — 11 — 1653.
- ALOIS Y REBOIRAS. — *Toxicosis y Erisipela a evolucion simultanea en un niño de dos meses.* Curacion. Dia medico — 20 de Junio de 1938, p. 549.
- AMOS (H.) et BIRKLANG (K.). — *Observations in Experimental Erysipelas.* Tr. A. Am. Phys. 1925 — 40-5.
- ANDRIEU. — Th., Paris, 1900 — *Complications pleuropulmonaires de l'érysipèle.*
- ARCHER (H.) et DISCOMBE (G.). — *Sulphoemoglobinoemia. Its cause and prevention.* Lancet. 1937 — 2 — 432.
- AUBRÉE. — Th., Paris, 1857 — *Sur l'érysipèle.*
- AUCHE. — *Gangrène de la peau par streptocoque et staphylocoque.* Mémoires et discussions du Congrès National périodique de Gynécologie, Obstétrique et Pédiatrie. Rouen 1904 p. 581.
- AUDIOU. — Th., Paris, 1900. *Contribution à l'étude des infections ombilicales chez le nouveau-né.*

- AUDISIO et BERNARDI. — *Erisipela gangrenosa en un lactante de ties meses.* — *Dia medico* — Marzo 1939. Edicion Especialè n° 1 (Buenos-Aires).
- AVELLONE (U.). — *Erysipelas : clinical study in children.* *Pediatrics.* Feb. 1938 — 46 — 114.
- *Statistical study in children, with reference to occurrence in infants.* Feb. 1938. *Pediatrics.*
- BABONNEIX. — *Sulfamides et Médecine Infantile.* C. R. Bruxelles-Médical, n° 49 — 8 Oct. 1939, p. 1496.
- BAEZE GONI. — *Casos clinicos de erysipela, tratados con luz ultra-violeta.* *Rev. chilena de Pediat.* Enero 1932.
- BALLERAY. — *Observations d'erysipèle après l'accouchement.* *Am. J. Méd. Philadelphia,* 1885.
- BARBEILLON et NICOLAIDIS. — *Action des sulfamides sur l'organisme et notamment sur le sang.* *J. des Praticiens,* n° 47 8 Oct. 1938.
- BARTOLINI. — *Influence des dérivés sulfamidés sur le chimiotropisme des leucocytes.* *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* Nov. 1939.
- BAUDENS. — *Du traitement de l'erysipèle par le cautère.* *Mém. de Méd., chirur. et Pharm. Militaires.* 1836.
- BAUER (E.). — *Erysipelas in infants and children.* *Pennsylvania M. J.* June 1932, p. 613.
- BARRAUD (G.). — *La sulfamidothérapie en pédiatrie.* *Gaz. Méd. de France.* 1940, p. 301.
- BATE. — *Subcutaneous Streptococcus Gangrene.* *Ann. Surg.* Déc. 1929. p. 1079.
- BETHOUX. — *Thérapeutique anti-infectieuse par les dérivés sulfamidés et sulfonés dans la pratique médicale courante.* *Gaz. Méd. de France,* 15 déc. 1940, p. 285.

- BERNARD (A.). — *Septicémies à streptocoques guéries par la sérothérapie spécifique associée à la chimiothérapie sulfamidée*. J. Sciences Médicales de Lille, n° 45, p. 416 — 6 nov. 1938.
- BENDA, PALAZZOLI, ORINS. — *Les Sulfamides*. Le Documentaire Méd. Fév. 1939.
- BERGMAN (R.). — *Erysipelas : question of therapy with or without sulfamide. Comparative study*. Acta Paediat. 1939.
- BERTOYE, MARTINON et RAYNAUD. — Amélioration du pronostic de l'érysipèle du nouveau-né traité par le benzyl-sulfamide et la soluseptazine. Lyon Méd., 1938, p. 349.
- BERTRAND. — *L'Erysipèle du nourrisson*. Bull. Méd., 31 Mai 1930.
- BERTRAND (J.). — *Erysipèle vaccinal chez un enfant de 4 mois. Guérison*. Bull. Médical, 31 mai 1930.
- BILLARD. — *Traité des maladies des enfants nouveau-nés et à la mamelle*. Art. Erysipèle. Paris 1873.
- BILLROTH. — *Pathogénie de la gangrène après érysipèle*. Pathologie générale, 1869.
- BIRKHAND (K.). — *Erysipelas Etiology and Treatment with Erysipelas-Streptococcus-Serum*. J. A. M. A. 1926, 6 mai, p. 1411.
- BIZE. — *Th., Paris, sur l'érysipèle*. 1899.
- BLOCH, CONTE, DUREL. — *Traitement de l'érysipèle par les dérivés sulfamides non azoïques*. Arch. de Méd., Janv. 1937, n° 1, t. XLI, p. 61; et Presse Méd. 1936. n° 82.
- BLANDIN. — *Notes sur l'érysipèle*. Pathol. Chir. de Nela-ton 1857, t. 1, p. 554.
- BLISS et LONG. — J. A. M. A. 109, 1937, b' p. 1524.
- BOIDIN et TIERRY. — *Bouillon-vaccin de Delbet dans le*

- traitement de l'érysipèle du nouveau-né.* Soc. Méd. Hôp. Paris, 11 Fév. 1921.
- BOUREL-RONCIERE. — *L'érysipèle du Brésil.* Arch. de Méd. Nav., t. XIX, p. 335. An. 1872.
- BOUCHUT. — *Traité pratique des maladies du nouveau-né.* Paris, 1873.
- BOISSERIE-LACROIX. — *Enquêtes sur la thérapeutique par les sulfamides.* Arch. de Méd. d. Enf. An. 1939, p. 351.
- BOHLMAN. — *Observation de trois cas de gangrène traitée par les sulfamides.* J. A. M. A., 1937, p. 254.
- BORDE. — *Résultats favorables du sulfarsénol dans l'érysipèle.* Bull. et Mém. Soc. Méd. et Chir. de Bordeaux. 1932. p. 219.
- BOISVERT (P.). — *Human hemolytic streptococci from diseases of children.* Am. J. Dis. Child. Fév. 1940, p. 281.
- BOROVSKY. — *Treatment of Erysipelas in Infants.* Arch. Pediat. 1937. p. 53.
- BRAILLON (J.). — *La Nouvelle thérapeutique de l'érysipèle et des autres infections streptococciques.* Gaz. Méd. de Picardie. Oct. 1936.
- BROCARD et PHAM. — *Sur un bacille anaérobie isolé dans deux cas d'érysipèle gangréneux : bacillus terebrans.* C. R. S. de Biol. 1934, 117 : 997.
- BUTTLE, STEPHENSON, SMIDT, DEWING, FOSTER. — *Sur le mode d'action des sulfamides.* Lancet, 6 juin 1937, p. 1335.
- BURGERS. — *Chimiothérapie des affections à streptocoques par le prontosil.* Deutsch Med. Wchnschr., 23 avril 1937, t. LXIII, N° 7, p. 598, p. 672, 1938.
- CAREY and BENJAMIN. — *Sulfamide Therapy. Results in the Infants and the Children's Hospital Boston.* New-York State J. Med., 15 déc. 1938, p. 1531.

- CARLES. — Th., Bordeaux, 1902. *Sur l'abcès de fixation*.
- CATRIN. — *L'érysipèle du nouveau-né*. Union Médicale, 1894.
- CAMPBELL (M.). — *Streptococcus scrotal and Penile Gangrene*. Surg., Gynec. Obst. 34-780 june 1922.
- CARDELLE Y PENICHER. — *Tratamiento del erisipela del lactante con sulfamides y sus derivados*. Arch. de Med. Inf. Enero-Marzo 1939.
- CASAUDEON Y COSOY. — *Dos casos de erisipela gangrenosa*. Arch. argent. de Pediat. Mayo 1932.
- CACHERA (M.-E.). — Th., Paris 1933. *L'érysipèle chez les nourrissons*.
- CAILLAUD. — T., Paris, 1896. *Des gangrènes disséminées de la peau chez les enfants*.
- CAMONS. — Th., Paris, 1920. *Contribution à l'étude de la thérapeutique de l'érysipèle de la face*.
- CADIAT. — *Examen des lymphatiques dans l'érysipèle*. Bull. Soc. Anat. 1873.
- CELLARIER. — Th., Bordeaux, 1905. *L'Abcès de fixation chez les enfants*.
- CHEVALLIER. — *Les traitement sulfamidés*. Paris Médical 1941, n° 1-2, p. 10.
- CHASSAIGNAC. — *La dermite et la lymphangite dans l'érysipèle*. Traité de la Suppuration, t. 1, p. 330, 1858.
- CHEVE (A.). — Th., Paris, 1899. *L'érysipèle des enfants nouveau-nés et à la mamelle*.
- CHANTEMESSE et REY. — *La formule hémoleucocytaire de l'érysipèle*. Presse Méd., 1^{er} juillet 1899.
- CHARMOY. — Th., Paris, 1890. *Des gangrènes disséminées de la peau chez les enfants*.
- CHATILLON. — *Erysipèle généralisé du nourrisson traité par le propidon*. Revue de Gynéc. et Obst. sept. 1929.

CHALIER. — *Traitement de l'érysipèle par les injections sous-cutanées de lait*. J. de Méd. de Lyon, 5 déc. 1930.

CHAMINADE. — Th., Paris, 1893. *Sur l'érysipèle*.

COLEBROOK, BUTTLE et O'MEARA. — *The mode of action of p. aminobenzenesulphonamide etc.* Lancet, 1936, p. 1323.

COLEBROOK et KENNY. — *Lancet*, 1936, p. 1279.

CORNIL. — *Leçons sur l'érysipèle*. Jour. des Connaissances Méd. Pratiques, 1884.

COMBEMALE et BRETON. — *Erysipèle au cours d'une septicémie streptococcique*. Soc. Méd. d. Hôp. Séance du 27 juin 1930.

COUDER. — *Les Abcès multiples chez le nourrisson*. Revue des maladies des enfants, 1890.

COBILOVICI. — Th., Paris, 1893. *Contribution à l'étude des infections ombilicales du nouveau-né*.

COUARD. — Th., Lyon, 1908. *Contribution à l'étude de la gangrène des paupières et particulièrement de celle d'origine érysipélateuse*.

COSTE. — Th., Paris, 1899. *Sur l'érysipèle*.

CUSHING (H.). — *Erysipelas in children*. Canad. M. A. J. 1929, p. 276.

CUILLERET (P.). — *De l'emploi en applications locales d'un colorant azoïque*. Bull. Soc. Franç. de Dermat. et Syph., p. 517, 1937.

CULOTTA (Ch.). — *Erysipelas in children under two years of age*. J. Pediat., 16 july 1935.

DAINOW et ZIMMET. — *Sulfamides et hypovitaminoses*. C. R. Soc. Biol. Séance du 4 mars 1939, t. I, p. 846.

DALIMIERE. — *Action préventive de la carboxy-sulfamido-chrysoïdine sur l'érysipèle*. Bull. et Mém. Soc. de Méd. de Paris, 1938.

- *Réactions d'intolérance acquise aux divers sulfamides* (même référence).
- DAIRE. — Th., Bordeaux, 1933. *Gangrène infectieuse des paupières en général et en particulier dans l'érysipèle de la face.*
- DANEL. — Th., Paris, 1941. *Les hypodermites streptococciques.*
- DALEAS. — Th., Paris, 1891. *Etude sur l'érysipèle du nouveau-né.*
- DAMOURETTE. — Th., Paris, 1893. *Affections des nourrissons déterminées par la galactophorite de la nourrice.*
- DAVIDSON. — *Photothérapie de l'érysipèle.* The Brit. Med. Journ., 21 mai 1932, p. 929.
- DEBRE. — *Quelques vérités premières sur les maladies des enfants.* (Masson) Paris 1938.
- DEGOS. — *Les Hypodermites streptococciques.* Paris Médical 1941. p. 13.
- DELOY. — Th., Paris, 1852. *Sur l'angioleucite aiguë.*
- DESPRES. — *Traité de l'érysipèle,* Paris, 1862, p. 129.
- DESCROIZILLES. — *Considérations sur l'érysipèle étudié chez les enfants.* France Méd., 1882.
- DELEARDE. — *Traitement de l'érysipèle par le sérum anti-streptococcique.* Nord Méd., Lille, 1896.
- DEBAS. — Th., Paris, 1891. *Etude sur l'érysipèle du nouveau-né.*
- DECORSE. — Th., Paris 1897. *De la mort dans l'érysipèle.*
- DELEAS (P.). — *Erysipelas of newby born.* Internal. Chir. 1931-1-29.
- DELHOUME. — Th., Paris, 1914. *De l'érysipèle du nouveau-né.*

DENUCE. — Th., Bordeaux, 1885. *Pathogénie et Anatomie pathologique de l'érysipèle.*

DE LAVERGNE, FLORENTIN, GOUSSET. — *Les Traitements biologiques de l'érysipèle.* Paris Méd., 21 août 1925.

DA SILVA LUNA. — *Erysipela septica seguide de abcessos multiplos.* Gazetta medicade Bahia, 1881.

DEMNE. — *Erythèmes graves et gangrènes aiguës multiples de la peau.* Fortschritte der Med., 1888.

DECEUNYNCK. — *La Protéinothérapie de l'érysipèle.* Bruxelles Méd., N° 20, 15 mars, p. 584.

DEFOULOUY. — Th., Paris, 1932. *Contribution à l'étude de l'érysipèle du nouveau-né.*

DIGONNET. — *Effets comparatifs des différents dérivés organiques du soufre sur la streptococcie expérimentale.* C. R. Soc. Biol. Séances des 11 et 25 février 1939, t. I, p. 543.

— *Passage du p. aminophénylsulfamide à travers le placenta humain.* C. R. Soc. Biol. Séance du 18 mars 1939, t. I, p. 1085.

DOLERIS. — Th., Paris, 1880. *La fièvre puerpérale et l'érysipèle.*

DOMAGK. — *Deutsch Med. Woch.* N° 7, 1935, p. 250.

— *Klin. Woch.* n° 44, 1936, p. 1585.

— *Klin. Woch.* N° 41, 1937 p. 1412.

— *Dermat. Woch.* 107, 1938, p. 797.

— *Klin. Woch.* 1939.

DURAND. — Th., Paris 1850. *De l'érysipèle du nouveau-né.*

DUBOIS. — Th., Paris, 1900. *Contribution à l'étude des complications articulaires de l'érysipèle, spécialement des arthrites suppurées.*

- DUCHAMP. — Th., Paris, 1904. *De l'insuffisance des défenses de l'organisme chez le nouveau-né.*
- DUREL (P.). — *Thérapeutique sulfamidée.* (Baillière) Paris, 1940.
- DUEL (P.). — *Aperçu d'ensemble sur les récents antistreptococciques de synthèse.* Gaz. Méd. Limousine. avril 1937, n° 4, p. 145.
- DUPERTOUT. — Th., Paris, 1935. *Contribution à l'étude de l'érysipèle gangréneux.*
- DUVERGEY et BERNEX. — *Deux cas d'érysipèle gangréneux traités et guéris par la glycérine.* Bull. Soc. d'anat. et physiol. de Bordeaux, 1900.
- DUVERNAY. — *Gangrène du scrotum chez un nouveau-né de treize jours.* Gaz. hebdom. de Méd. et Chir., 1902, 12 oct.
- ELEY. — *The traitement of erysipelas in infants.* Amer. Journ. dis. Child. Mars 1930, p. 529.
- ELLIS. — *Phlegmonous erysipelas of the scrotum.* Memphis M. Month., 1892, XII, p. 589.
- EMERY. — Th., Paris, 1896. *Gangrène foudroyante spontanée des organes génitaux.*
- ESCHERRICH. — *Etiologie des abcès multiples du nourrisson.* Munch. Med. Woch, 1886.
- FALLON. — *Hemolytic Streptococcus Subcutaneous gangrene.* Arch. Surg. 18, 1929, p. 1817.
- FANJOUX. — Th., Lyon, 1923. *Traitement de l'érysipèle par les injections de lait.*
- FEHLEISEN. — *Etiologie de l'érysipèle,* Berlin, 1883.
- FELDT. — Deutch. Med. Woch. 1935, p. 593.
- FENESTRE. — Th., Paris, 1861 (N° 78). *Sur une épidémie d'érysipèle.*
- FEROND. — Bruxelles Méd., 21 nov. 1937, 18-80.

- FINKLESTONE (S.), PAINE, PATRICK (L.). — *Lancet* 2, 1937b, p. 792.
- FOURNEAU, TREFOUEL (M., Mme), NITTI, BOVET. — 1936, *C. R. Soc. Biol.*, 122, p. 652.
- 1937 — *Bull. Ac. de Méd.*, 118, p. 210.
- 1937 — *C. R. Ac. des Sciences*, 204, p. 1673.
- 1937 — *C. R. Ac. des Sciences*, 205, p. 299.
- 1938 — *C. R. Soc. Biol.*, t. I., p. 393.
- FOURNEAU. — *L'évolution de la chimiothérapie antibactérienne*. *An. Inst. Pasteur*. Déc. 1938.
- FLEMMING (A.). — *Action bactériostatique de la sulfamide et du sulfapyridine*. *J. Path. et Bact.* jan. 1940, 110, 581.
- FOURIE. — Th., Paris, 1899. *La Gangrène des organes génitaux*.
- FOURNIER. — *De la gangrène foudroyante des organes génitaux externes*. *Semaine Médicale*, 1883, p. 345 et 1884, p. 69.
- FOOTE (John-A.). — *Erysipelas in infancy and childhood*. *South. M. J.*, 29 janv. 1930.
- FRANCIS (J.). — *Studies on pathogenesis and recovery in erysipelas*. *J. Clin. Investigation*. oct. 1928, p. 221.
- FRANKE. — *Possibilité d'empêcher les récidives d'érysipèle*. *Dermat. Wchnschr.* 5 déc. 1936. p. 1614.
- FRANKL. — *Dix ans d'expériences cliniques sur le traitement de l'érysipèle, avec considérations particulières sur le prontosil*. *Med. Welt.*, 29 mai 1937, t. XI, N° 22, p. 754.
- FREDET. — *Erysipèle chez un enfant de douze jours. Abcès multiples. Guérison*. *Gaz. d. Hôp.*, 1874.
- FREY. — Th., Paris, 1873. *Sur la Gangrène foudroyante*.
- FRIART. — *Le Sulfanilamide et ses dérivés en dermatolo-*

- gie et spécialement dans l'érysipèle.* Soc. Clin. de Bruxelles. Bull. 1-2, 1939.
- FRICKER. — *De la streptococcie cutanée à la scarlatine.* Presse Méd., 1^{er} fév. 1936.
- FRIEDJUNG. — *Erysipel eines Neugeborenen, mit ausge-
dehnter Gangrän. Ausgang in Heilung.* Arch. f.
Kinderh. Stuttg., 1898.
- FUALDES. — Th., Paris, 1872. *De l'érysipèle de l'ombilic
chez le nouveau-né.*
- FULLER. — *Is p. aminobenzenesulphonamide the actif
agent in protosil-therapy ?* Lancet, 1937, 232-
194.
- GAGE. — *Streptococcal subcutaneous Necrosis with Gan-
grene.* Med. Progress., 45, 30, 1929.
- GALLOIS. — *Des gangrènes disséminées de la peau chez
les enfants.* Bull. Méd. 1889.
- GASJAROWSKI (L.). — *Erysipelas gangrenosum scroti.*
Przegl. iek. Krakow. 1893. p. 241.
- GAY, CLARK, STREET, MILES. — *Sulfamide: Mode of action.*
J. Exper. Med. 69. May 1939. p. 607.
- GERMANO. — *L'érysipèle du nourrisson.* Presse Méd.,
1930.
- GHOSH. — *Comparative study of effects of serotherapy,
chemotherapy and combined therapy in experi-
mental infections.* Med. Journal Calcutta, oct.
1938, p. 275.
- GLEY. — C. R. Ac. des Sciences, 204, 1937, p. 1907.
- GLEY et GIRARD. — C. R. S. B., 125, 1937, p. 1027.
— Presse Méd., N° 73, 11 septembre 1937, p. 1291.
- GMELIN. — *Chimiothérapie de l'érysipèle à l'âge infantile.*
Munch. Med. Woch, N° 6, p. 221, 1935.
- GOISSEDET, DESPOIS, GAILLOT, MAYER. — *De l'action du ra-
dical sulfamidé sur l'infection streptococcique ex-*

- périmentale*. Soc. de Biol., 14 mars 1936, 121, p. 1082.
- GOREW. — *Ultraviolets rays in therapy of erysipelas*. Klin. Med. N° 7-8, p. 206, 1932.
- GOSSELIN. — *Erysipèle gangréneux*. J. Médical, 1871.
- GOUGEROT et KAPLAN. — *Hypodermite en plaque indurée puis abcédée du scrotum*. Ann. d. Mal. Vén. 1939, p. 599.
- GOUGEROT et (E.) LORTAT-JACOB. — *Hypodermites en plaques et en nodules strepto-staphylococciques*. Arch. du service de la clinique de l'hôpital Saint-Louis, N° 41, janv. 1939.
- GRAY-BUTTLE, STEPHENSON. — *Les dérivés du paraamino-benzène sulfamide dans le traitement de l'infection streptococcique de la souris*. Biochem. J., vol. 31, N° 5, mai 1937, p. 724.
- GREZILLIER. — *Erysipèle chez un bébé de huit mois*. Gaz. Méd. Limousine, n° 4, avril 1937, p. 141.
- GRIFFON et BRISSAUD. — *Erysipèle gangréneux vaccinal*. Bull. et Mém. Soc. des Hôp., 3° Série, t. XII, 1906.
- GRUNDE, WUSTENBERG, HEINE. — *Un moyen d'améliorer le traitement spécifique des infections strepto humain*. Klin. Woch. 20 mars 1937. t. XVI, N° 12.
- GUICHARDON. — Th., Paris, 1910. *Des infections à streptocoques au cours de la grossesse, et en particulier des érysipèles et des pleurésies purulentes*.
- GUINON et IZARD. — *Erysipèle généralisé du nourrisson*. Soc. de Pédiatrie. Déc. 1913.
- HAGEMAN et BLAKE.
- Brit. Med. Journ. 4 juin 1938.
- J. A. M. A., 28 août 1937.
- HALLOY. — *Traitement de l'érysipèle*. Munch. Med. Woch., N° 16, p. 674, 17 avril 1931.

- HALPERN et MAYER. — *Toxicité expérimentale comparée de quelques substances antistreptococciques*. La Presse Méd., N° 40, 19 mai 1937, p. 747.
- HARTL. — Le traitement de l'érysipèle par le Prontosil. Deutch. Med. Woch. 2 oct. 1936, N° 40, p. 1641.
- HAWKINS (J.). — *Spontaneous Gangrene of the Scrotum*. Mil. Surgeon 50, 412, avril 1922.
- HELPERN, DUREL, DUBOST, ALLINNE. — *Absorption et élimination du 693*. C. R. S. B. Séance du 25 février 1939, t. I, p. 755.
- HERVIEUX. — *Nouvelles recherches sur l'érysipèle des enfants à la mamelle et des nouveau-nés*. Gaz. Méd. de Paris, 1856.
- HOESK. — Münch Med. Wochen. März. 23, 1923.
- HOLMES (R.). — *Erysipelas: practical method of treatment that works*. Canad. M. A. J. 38, 177, feb. 1938.
- HUGUENIN. — Th., Paris 1935. *Traitement de l'érysipèle par le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine*.
- HULOT. — Th., Paris, 1895. *Infections d'origine cutanée chez le nouveau-né*.
- HUNTINGTON (R.). — Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1938, 38, 328.
- HUTINEL et DARRE. — *L'Erysipèle*. Traité des maladies de l'enfance. t. I., Paris 1909.
- HYNES (M.). — *Sulfamides: dosage of derivatives for children*. Lancet I, 261, feb. 10, 1940.
- ISHIWARA (J.). — *Case of gangrenous erysipelas*. Sei i. Kwai M. J. Tokyo, 1906, XXV, Pt. 2, N° 291.
- JAEGER (K.). — *L'emploi du Prontosil en applications locales*. Klin. Woch. 1936.
- JALAGUIER. — Th., Paris. 1880. *Sur la lymphangite aiguë à forme gangréneuse*.

- JAMAIN. — Th., Bordeaux, 1919. *Les complications suppuratives de l'érysipèle de la face.*
- JAUBERT et MOTZ. — *Constatactions cliniques et expérimentales des sulfamides.* Presse Méd. N° 72, 1939, p. 1337.
- JEANNENEY, CASTANET et CATOR. — C. R. S. B. Séance du 6 avril 1938, t. II, p. 665.
- JEN. — *H. Streptococcus gangrène.* China M. J. 43, 1929, p. 889.
- JOCHMANN. — *Ueber Erysipel und Sepsis.* Berlin Klin. Wch. 1914, p. 1734.
- JONES. — *Erysipèle et suites des couches.* Britisch Med. 1883.
- KEEFER. — *Sulfamide: Mode of action.* Med. Clin. North America 23, p. 1.133, sept. 1939.
- KEIM. — *Des sources d'infection chez le nouveau-né.* Gaz. des Hôpitaux, mai 1903.
- KELLNER. — Th., Paris, 1936. *Etude sur l'élimination de la sulfamido-chrysoïdine.*
- KING, HENSCHEL et GREEN. — *Bactériostatic and antitoxic actions of sulfanilamide; tissu culture studies.* J. A. M. A., 113, p. 1704, nov. 4, 1939.
- KLEE et ROSNER. — Deutsche Med. Woch. 1935, p. 253.
- KNOX. — *Erysipelas in children.* South M. J. 14 : 287, 1921.
- KOPRIVNIK. — *Erysipèle gangréneux.* Casopis Lekam Ceskych, 2 juil. 1937, p. 1.159.
- KREUTZER (J.). — *Über eine seltene Form von gangränösen Erysipel.* Kinderärztl Praxis 8: 332. Août 1937.
- KRUMBECK (Edith). — *Beitrag zur kasuistik der Extremitätengrän hei erysipel.* Th. Kiel 1918.
- LABE. — Th., Paris, 1858 (n° 168). *Sur l'érysipèle.*

- LABBE et Mlle DE LARMINAT. — *Traitement de l'érysipèle du nouveau-né*. Soc. Thérapeutique 8 — 12 — 1920.
- LACAILLE. — Th., Lyon, 1936. *Contribution à la chimiothérapie des streptococcies*.
- LACASSE. — *Gangrène du scrotum chez le nouveau-né*. Gaz. Hebdom. de Méd. et de Chirurgie. 1902.
- LACHAUX. — *De la chimie des sulfamides*. Gaz. Méd. de France, 15 nov.-15 déc. 1940.
- LACOMME et COEN. — *Deux cas de guérison de l'érysipèle du nouveau-né par les sulfamides*. Pr. Méd. Fr., Mai 1937.
- LALLEMAND. — Th., Paris, 1884. *De la gangrène spontanée des organes génitaux externes*.
- LANCE. — *La sulfamidothérapie locale*. Paris Médical n° 4, 1941.
- LANDOUZY. — *Erysipèle de la face suivi d'abcès disséminés à toute la surface du corps*. Gazette Méd. de Paris, 1839.
- LAPLANNE et CRUSSARD. — *Gangrène du scrotum*. An. de la Soc. Méd. de Neufchâteau, 1876.
- LARMOYER. — Th., Paris, 1879. *Contribution à l'étude de l'érysipèle gangréneux*.
- LAUTRÉ. — *Acute Hemolytic Streptoccal Gangrene*. M. J. S. Africa 7 — 1933 — p. 692.
- LAVERGNE, FLORENTIN et GOUSSET. — *Les Traitements biologiques de l'érysipèle*. Paris Méd. 31 août 1929.
- LAWRANGE (C.). — *Action bactériostatique des dérivés du Thiazol*. Proc. Soc. Expér. Biol. et Méd. Janvier 1940.
- LECHAT. — Th., Bordeaux, 1912. *De l'érysipèle dans l'état puerpéral*.

LEMAIRE. — Th., Paris, 1893. *Contribution à l'étude de l'érysipèle des nouveau-nés.*

LEMIERRE, BROCARD et PHAM. — *Trois cas d'érysipèle gangréneux. Etude clinique et bactériologique.* Bull. et Mém. de Soc. Méd. d. Hôp. de Paris. 1935, n° 7.

LEMIERRE et Mlle BONNENFANT. — *Erysipèle gangréneux du scrotum traité par l'application locale de poudre de 1.162 F.* Bull. et Mém. de Soc. Méd. des Hôp. de Paris. 1940. n° 13.

LEREBOULLET, GAVOIS, BERNARD. — *Un cas d'érysipèle du nouveau-né avec gangrène du scrotum, suivie de guérison complète par le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine.* Soc. de Pédiatrie. Séance du 17 Nov. 1936; Presse Méd. n° 100, 12 Déc. 1936, p. 2022.

LESNE. — *L'érysipèle du nouveau-né.* Progrès Méd. 1919.

LESNE et FARNÇON. — *Particularité de l'érysipèle du nouveau-né.* Soc. de Pédiatrie. 11 juin 1912.

LEVADITI. — *Le mode d'action des dérivés benzéniques sulfurés dans les infections microbiennes expérimentales.* Monographie de l'Inst. A. Fournier. 1937.

LEVADITI et VAISMAN. — Ac. des Sciences, 6 mai 1935, p. 1694.

— C. R. Soc. Biol. 119 — 1935. p. 946.

— Presse Médicale n° 103 — 1935. p. 2097.

— C. R. Soc. Biol. 120 — 1935. p. 1077.

— Presse Médicale n° 78 — 1937. p. 1371.

— C. R. Ac. des Sciences 205 — 1937. p. 1108.

— C. R. Soc. Biol. 126 — 1937. p. 1092.

— C. R. Soc. Biol. 1938. Séances des 11 Juin et 2 Juil.

— C. R. Soc. Biol. 1939. Séance du 6 Mai.

LEVADITI, BEQUIGNON et REINIÉ. — C. R. Soc. Biol. 1938.
Séance du 28 Mai.

LEVADITI, GIRARD et VAISMAN. — C. R. Soc. Biol. 1938. t. 1.
p. 19.

LEVADITI, VAISMAN et KRASNOFF. — C. R. Soc. Biol. 1938.
t. 1. p. 22.

LEVY. — *Sur un cas de gangrène cutanée du nouveau-né.*
Bull. Soc. d'Obst. et de Gynéc., 22, 1935, p. 345.

LOCKWOOD (J.). — *Studies on the mecanisme of the ac-
tion of sulfamidé.* J. Immunol. 25 — 1938 — p.
155.

LOEWENTHAL. — Lancet. n° 6022 — 28 janv. 1939, p. 197.

LONG et BLISS. — J. A. M. A. 1937 — 108 — 32.

— *The clinical and experimental use of sulfamides
and allied compounds.* New-York. 1939. (Mac Mil-
lan, Edit).

— Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1939. p. 483. et 1940,
p. 324.

LONG, BLISS et FEINSTONE. — J. A. M. A. 1939, p. 115-
124.

LORDEREAU. — Th., Paris, 1873. *Les Suppurations dans
l'érysipèle.*

LORAIN. — Th., Paris, 1855. *Sur la fièvre puerpérale chez
la femme, le fœtus et le nouveau-né.*

LYONS and MANGIARACINE. — Am. Surg. 1938 — 108 —
813.

MAC INTOSH et WHITBY. — *Le mode d'action des médica-
ments du groupe sulfamide.* Lancet. n° 6.026.
1939. p. 431.

MAEGRAIT and VOLLUM. — *The bacteriostatic effects of
sulphonamide P. Soluseptazine and M. et B.* 693.
Brit. M. J. 1938. p. 985.

MAINZER. — *Acute Streptococcie Hemolyt. Gangrène.*
Pennsylvania M. J. 1931. p. 712.

- MARCY. — *Phlegmon diffus du pénis et du scrotum chez un enfant de deux semaines.* in Med. News. Philadelphia. 1884.
- MARIN (A.). — *Infection cutanée par association streptostaphylococcique.* Union Méd. du Canada. 1938, p. 40.
- MARFAN. — *L'érysipèle de la première enfance.* Rev. Gén. de Clin. et de Thérap. Paris. 1917.
- MARQUILLAT. — Th., Paris, 1923. *Traitement préventif et curatif de l'érysipèle.*
- MARTIN. — Th., Paris, 1865. *De la Contagion dans l'Erysipèle.*
- MATHIEUX. — Th., Lyon, 1937. *Le traitement des infections cutanées par les antistreptococciques chimiques.*
- MAVRIKOS. — Th., Paris, 1887. *L'érysipèle du nouveau-né.*
- MAYER. — *Recherches sur le mécanisme d'action antistreptococcique de l'aminobenzènesulfamide et de ses dérivés.* Ac. de Médecine. 22 juin 1937.
- MAYER et OECHSLIN. — *Sur une nouvelle classe de corps antibactériens.* C. R. S. B. t. 1. p. 211. 21 janvier 1939.
- MELENEY. — *Differential diagnosis between certain types of infections gangrene of the Skin.* Surg. Gynec. Obs. Chicago. Vol. LVI n° 5. May 1933. p. 847.
- MÉNAGER. — *Un cas d'érysipèle ambulant chez un enfant de huit jours.* J. Méd. de l'Ouest. 1878.
- MERCIER. — *Erysipèle de la face et du cuir chevelu suivi d'abcès multiples.* An. Suisse Romance. Lausanne. 1868.
- MEYER, HEINE et HUGUENIN. — *Traitement de l'érysipèle par le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine.* Presse Méd. 1936, n° 23. p. 454.

- MEYNET. — Th., Paris, 1857. *Epidémie d'érysipèle et d'ulcération de l'ombilic.*
- MICHEL, CONTE, DUREL. — *L'Emploi des dérivés sulfamidés non azoïques dans le traitement de l'érysipèle.* Presse Méd. 10 oct. 1936.
- MILIEU. — *Le bacille de la gangrène cutanée.* Paris Méd. 18 janv. 1930.
- MILHIT et STEVENIN. — *Formes anormales de l'érysipèle des nourrissons.* Progrès Méd. 1911.
- MINKENOF. — *Le traitement de l'érysipèle par le Pronto-sil.* Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 1935. p. 4.
- MONTEL. — *Une nouvelle méthode de traitement de l'Erysipèle.* Presse Méd. 26 Mai 1920.
- MOREL. — *L'érysipèle du nouveau-né.* Bull. Soc. An. 1891.
- MOULIN. — Th., Paris, 1898. *Contribution à l'histoire de l'érysipèle au point de vue thérapeutique.*
- NATIVELLE. — Th., Paris, 1930. *Un bacille des gangrènes cutanées.*
- NIEGER. — *Chimiothérapie antibactérienne.* Journal des Sciences Médicales de Lille. n° 24. 12 Juin 1938.
- NITTI et BOVET.
- C. R. Ac. des Sciences. 30 mars 1936.
- C. R. S. B. 10 Juin 1939. t. II. p. 588.
- NITTI, BOVET et DEPIERRE. — C. R. S. B. 1937. 124. p. 16.
- NITTI, BOVET et HAMON. — C. R. S. B. 7 Mai 1938. t. II. p. 26.
- NOBECOURT. — *Art. Erysipèle du nouveau-né.* Cliniques médicales infantiles. Maladies infectieuses. III. 1933 et Traité Médecine des Enfants. 1934. t. II. p. 297.
- NOELL. — Th., Montpellier, 1927. *Traitement moderne de l'érysipèle du nourrisson.*

- NOURRY. — Th., Paris, 1904. *Les complications cardiaques de l'érysipèle.*
- NUSSBAUM. — *Erysipelas gangrenosa*. Archives of Pediat. 49 — 1932. p. 17.
- OLLIVE et BARTHÉLEMY. — Erysipèle ambulant avec abcès multiples chez une fillette de six mois. Guérison. Clinique infantile. 15 avril 1905.
- OSGOOD. — Jour. Amer. Med. Ass. 110 — 1938. p. 349.
- OXENIUS. — *Erisipela de los recién-nacidos. Empleo del prontosil*. Revista Medica germano-ibero-americana. Julio 1938.
- PAUTRIER, LAUGIER, OUDET. — *Trois cas d'érysipèle traités avec un résultat particulièrement rapide par le 1.399 F.* in Bull. Soc. Franç. de Dermat. et de Syphil. 1938. p. 135.
- PEAN. — Th., Paris, 1933. *Erysipèle à point de départ non ombilical chez le nouveau-né.*
- PETERS et HAVARD. — Chimiothérapie des infections streptococciques. Lancet. 29 Mai 1937. p. 1.272.
- PFANNER. — *Kenntnis und Behandlung des nekrotisierenden Erysipels*. Dtsche Ztschr. f. Chir. Leipz. 1918.
- PHOTINOS et RELIAS. — *Etude expérimentale d'un cas de gangrène cutanée multiple*. Bull. Soc. Fr. de dermat. et syphil. 1934. 41 — 1747.
- PITOT. — Th., Paris, 1873. *Sur l'érysipèle.*
- PONET. — Th., Paris, 1937. *Contribution à l'étude des dérivés acridiniques en thérapeutique.*
- PORAK et DURAND. — *Les infections génitales des nouveau-nés (lymphangite gangréneuse et érysipèle)*. C. R. Congrès de la Soc. Obst. de France. 1905.
- POULAIN. — Th., Paris, 1936. *Contribution à l'étude de la sulfamido-chrysoïdine et de ses dérivés.*

- PRINCE. — Th., Paris, 1907. *Contribution à l'étude de l'érysipèle gangréneux.*
- PRIVAT. — Th., Lyon, 1902. *Contribution à l'étude du traitement de l'érysipèle.*
- PUPKO. — Th., Paris, 1937. *Les Complications graves, mortelles de l'érysipèle.*
- QUILLAUT. — Th., Strasbourg, 1853. *Les Indications du fer rouge dans l'érysipèle.*
- QUINQUAUD. — *De l'œdème aigu angioleucitique.* C. R. Acad. des Sciences. 2 mars 1874, p. 654.
- QUINQUAUD. — Th., Paris, 1872. *Essai sur le puerpérisme infectieux chez la femme et le nouveau-né.*
- QUISSAC. — *Considérations sur l'érysipèle gangréneux, l'érysipèle phlegmoneux et le phlegmon érysipéteux.* Paris, 1844. (Faculté de Médecine), n° 188.
- RENAUT. — Th., Paris, 1874. *Etude clinique et histologique de l'érysipèle et des œdèmes de la peau.*
- RENOU. — *L'érysipèle chez le nouveau-né.* Traité d. Mal. de l'Enf. de Gaucher et Comby. 1904.
- REY. — Th., Paris, 1899. *Etude clinique et expérimentale de la leucocytose dans l'érysipèle.*
- RIBADEAU-DUMAS et COLLABORATEURS. — *L'Emploi des sulfamides chez le nourrisson.* Soc. Méd. Hôp. Paris 1940. p. 227.
- RIOU. — *Application pratique de la Sulfamidothérapie externe.* Gaz. Méd. de France. 1940. p. 291.
- RITTER. — *Sur le traitement de l'érysipèle.* Munch. Méd. Woch. 30 Juillet 1937. p. 216.
- ROGER. — *Contribution à l'étude clinique de l'érysipèle.* Arch. Gén. de Méd., 1901.
- ROTHMAN (Ph.). — *Observations on the therapy of Erysipelas.* J. Pédiat. 4 — 746. June 1934.

- ROUECHE. — *Orchite double chez un nourrisson atteint d'érysipèle*. Soc. Piédiat. de Paris. 18 Juin 1929.
- ROUSSEAU. — Th., Lyon, 1906. *La lymphangite gangréneuse du scrotum chez le nouveau-né*.
- SAURIN. — Th., Paris, 1897. *Les complications internes des dermatoses du nouveau-né*.
- SCHAFER and ROTHMAN. — Am. J. Dis. Child. Janv. 1927.
- SCHERBER. — Wiener Med. Woch. 1935. n° 11, 13, 14.
- SCHREUSS. — *Deutsche Med. Woch.* 1935. p. 255.
- SCHWEBEL. — Th., Strasb., *L'érysipèle du nouveau-né*.
- SELMAN. — *Gangrän von Scrotum und Penishaut nach Erysipel und plastiche Versorgung der Genitalien*. Deutsch Ztschr. f. Clin. 1919. p. 145.
- SERVANTIE. — *La cyanose au cours des traitements sulfamidés*. J. de Méd. de Bordeaux et du Sud-Ouest. 1941.
- SERVISS. — *Gangrene of scrotum with erysipelas*. Sacramento Medical Times. 1895. p. 67.
- SMITH. — *Accouchement chez une femme atteinte d'érysipèle des cuisses et de la vulve*. Lancet. 1875.
- SNODGRASS, ANDERSON et RENNIE. — Brit. M. T. II. 1938, p. 399.
- SOTO-IRIBARREN. — Th., Paris, 1932. *De l'érysipèle du sein pendant l'allaitement*.
- SPEERT. — *Placental transmission of sulfanilamide*. Bull. Johns Hopkins Hosp. March 1940.
- STAMP. — Lancet. July 1939.
- STIRLING (W.). — *Gangrene of scrotum and penis*. J. A. M. A. Mars 1923.
- SUMMERELL. — *Report of a case of loss of the scrotum by phlegmonous erysipelas*. The Med. Soc. of the St. of Nordh. Carolina. 1875.

- SYMMERS, LEWIS. — J. A. M. A. Sept. 1932.
- TAURIN. — Th., Paris, 1889. *La gangrène des organes génitaux externes.*
- TELESTON, WILDER. — *Erysipelas.* Oxford Medicine. Vol. IV — 887 — 1928.
- TEULIERES, BESSIERE, CORCELLE. — *Deux cas de gangrène des paupières à la suite de l'érysipèle.* Journ. Méd. de Bordeaux. 20 Juillet 1933. n° 20.
- THOINET. — Th., Paris, 1858. *Sur l'érysipèle.*
- TIXIER. — *Les affections gangréneuses médicales.* Jour. Méd. Fr. 1923.
- TREFOUEL (M., Mme), NITTI, BOVET. — Presse Médicale. 5 Juin 1937.
- C. R. B. 120 — 1935, p. 756.
- Bull. de l'Inst. Past. n° 8. 1938, p. 385.
- Annales Médico-Chirurg. 3. 1938. p. 61.
- TRIBOULET. — *Du traitement de l'érysipèle.* Rev. Méd. de la Franche-Comté. n° 7. 15 Juillet 1933.
- TROUSSEAU. — *L'érysipèle des nouveau-nés.* Gaz. des Hôp. 1848.
- UDE and PLATON. — *Erysipelas : Recent Methods of treatment.* J. A. M. A. 95 — Juillet 1930.
- UJSAGHY. — *Gangrenous erysipelas in infants; successful therapy with Prontosil.* Kinderärztl. Praxis 1939. p. 212.
- VARIOT. — *Erysipèle des nouveau-nés.* J. des Praticiens. 3 juin 1905.
- VAUTRIN. — *Erysipèle gangréneux du scrotum.* Dict. Encycl. d. Sciences Méd. t. XXXV. 1887.
- VERCHERE et VILLARS. — *Lymphangite et gangrène des organes génitaux externes.* France Méd. 1887.
- VIDELA, SQUASSE, FISCH. — *El Valor terapeutico de los distintos tratamientos a traves de 100 observa-*

ciones de Erisipela. Prensa Medica Argentina.
Febrero de 1938. n° 6.

VINCENT. — *Erysipèle généralisé chez un nouveau-né; gangrène du scrotum; abcès multiples; guérison.*
Gaz. des Hôp. 1874.

VOLKMAN et STAUDNER. — *Observations anatomopathologiques sur l'érysipèle.* Centralblatt. 15 août 1868.

VULPIAN. — *L'infiltration de leucocytes dans le derme des érysipélateux.* Arch. de Physiol. p. 314. Mars 1868.

WALTER. — Th., Paaris, 1941. *La lymphangite du sein et ses conséquences pour le nouveau-né.*

WEINBERG, MELLON, SHINN. — J. A. M. A., 108 — 1937, p. 1948.

WELD et MITCHELL. — *Mode of action of sulfanilamide in vitro.* J. Bact. Sept. 1939. p. 335.

WHITE, HEROLD and PARKER. — *The bactericidal effect of sulfamide upon beta-hemolytic streptococci in vitro.* J. Bact. 1938. p. 481.

WIBAULT. — Th., Paris, 1902. *L'Erysipèle du premier âge. Des infections bronchopulmonaires par apport vasculaire dans les streptococcies cutanées des enfants.*

WIDAL. — Th., Paris, 1889. *Etude sur l'infection puerpérale, la phlegmasia alba dolens et l'érysipèle.*

WILLIS (H.). — *Comparative analysis of sixty cases with massive ultraviolet irradiation as an adjuvant in treatment.* Arch. of Pediat. — 56 — p. 39. Janv. 1939.

WILLIS (J.). — *Erysipelas in infants.* Yale J. Biol. et Med. 11 — Mars 1939, p. 337.

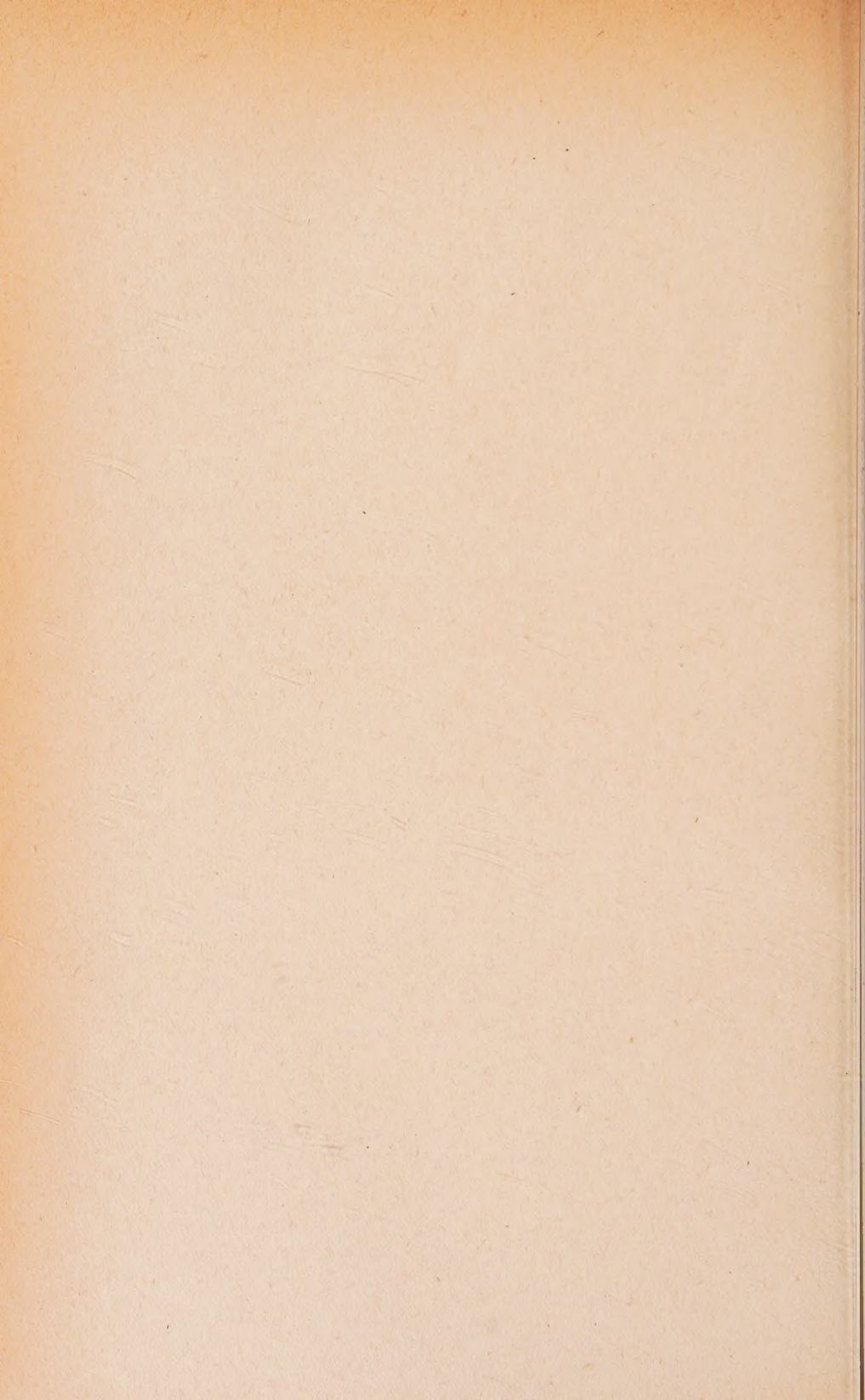
WOLFF et JULIUS. — *Action de la sulfamide in vitro et in vivo.* An. Inst. Past. 62. 1939. p. 616.

WORMS. — *Les accidents provoqués par les sulfamides.*
Gaz. des Hôp., 28 Sept. 1940.

WORMS et DAUM. — *Les nouveaux traitements de l'érysipèle.* Bull. Gén. de Thérap. n° 7. 1935.

YOT. — Th., Paris, 1873. *De l'érysipèle inflammatoire ou non puerpéral du nouveau-né.*

YOUNG. — Brit. Med. Journ. 17 juillet 1937. p. 105.



IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
P A R I S

